



Guía de práctica clínica de la EASL: Enfermedades vasculares hepáticas*

European Association for the Study of the Liver*

Introducción

Las alteraciones vasculares del hígado, aunque afectan a menos de 5/10.000 de los pacientes, representan en conjunto una serie de condiciones poco comunes que suponen un importante problema de salud global en el campo de las enfermedades hepáticas. Una característica común de la mayoría de estos trastornos es que pueden causar hipertensión portal no cirrótica con una alta morbilidad resultante. Además, el abordaje es de especial relevancia por el hecho de que los pacientes suelen ser jóvenes con una esperanza de vida normal que podría acortarse considerablemente si no se trata de manera adecuada.

Los avances en el conocimiento de los trastornos vasculares hepáticos se ven obstaculizados por el pequeño número de casos y el limitado número de estudios de evaluación de la historia natural, fisiopatología o tratamiento. Sin embargo, en los últimos años, el interés de estos trastornos ha aumentado como se refleja en el aumento del número de publicaciones sobre este tema. Asimismo, EASL ha fomentado este creciente interés mediante el patrocinio de una conferencia monográfica en junio de 2012 en Tallin sobre las alteraciones vasculares del hígado, y proponiendo una guía de práctica clínica sobre el tema. Estas guías no cubren todas las posibles alteraciones vasculares del hígado, pero se basan principalmente en los temas tratados durante la conferencia monográfica; el síndrome de Budd-Chiari, la trombosis venosa portal no cirrótica, la hipertensión portal idiopática, el síndrome de obstrucción sinusoidal, las malformaciones vasculares hepáticas en la telangiectasia hemorrágica hereditaria y la trombosis venosa portal cirrótica.

A la evidencia y las recomendaciones que constan en esta guía se les han asignado grados según el sistema Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE). Así pues, la fuerza de las recomendaciones refleja la calidad de la evidencia subyacente. Se han publicado los principios del sistema GRADE. La calidad de la evidencia en esta GPC se ha clasificado en uno de los tres niveles siguientes: alta (A), moderada (B) o baja (C). El sistema GRADE ofrece dos grados de recomendación: intensa (1) o débil (2)

(Tabla 1). Cuanto mayor es la calidad de la evidencia, más probable es que esté justificada una recomendación fuerte. Cuando no exista evidencia clara, las recomendaciones se basarán en opiniones acordadas de los miembros del comité.

Factores etiológicos de la trombosis venosa esplácnica en pacientes sin enfermedad hepática subyacente

En las últimas décadas, se han identificado algunos de los factores etiológicos de la trombosis venosa esplácnica (TVE), como son el síndrome Budd-Chiari (SBC) y la trombosis de la vena portal (TVP). Éstos se pueden dividir en factores locales y sistémicos. Los factores de riesgo locales para el desarrollo de SBC incluyen tumores malignos sólidos o quistes que comprimen el tracto venoso [1]. La TVP aparece con mayor frecuencia como una complicación del hígado cirrótico o de las neoplasias hepatobiliares. Otros factores de riesgo locales son la cirugía intra-abdominal y las infecciones o procesos inflamatorios abdominales. Los factores de riesgo sistémicos pueden identificarse en la mayoría de pacientes con TVE. En el estudio En-Vie, un amplio estudio multicéntrico europeo con pacientes con SBC (n=163) y TVP (n=105), los factores protrombóticos se presentaron hasta un 84% y un 42% respectivamente [2,3] (Tabla 2). Estos datos son consistentes con estudios retrospectivos anteriores que usaron técnicas similares de diagnóstico [4,5]. En otras partes del mundo, especialmente en Asia, se observan otras causas etiológicas, como son la enfermedad de Behçet, redes (también conocido como obstrucción membranosa) de la vena cava inferior (VCI) y los quistes hidatídicos [6,7].

La mayoría de los estudios se han realizado sólo en adultos con TVE. En niños con TVE, los factores protrombóticos parecen jugar un papel etiológico importante, sin embargo, la TVE puede estar causada por factores específicos de la edad como la sepsis neonatal y la cateterización umbilical [8]. La causa del SBC y TVP es a menudo multifactorial. En el estudio En-Vie la combinación de dos o más factores protrombóticos (genéticos o adquiridos) se observó en un 46% y un 10% de los pacientes con SBC y TVP respectivamente [2,3]. En el caso de TVP, se encontró que un 36% de los pacientes con un factor de riesgo local, presentaba un factor protrombótico [3]. En los pacientes con SBC, un 18% llegaron a tener incluso tres factores de riesgo. En más de un 60% de los pacientes con TVE diagnosticados de trombofilia hereditaria, se encontró un factor de riesgo adicional.

Recibido 20 julio 2015; Aceptado 20 julio 2015

Contribuyentes: Presidente: Juan Carlos García-Pagan; Miembros del panel: Elisabetta Buscarini, Harry L.A. Janssen, Frank W.G. Leebeek, Aurelie Plessier, Laura Rubbia-Brandt, Marco Senzolo, Geoffrey N.L. Schouten, Armando Tripodi. EASL governing board member: Dominique C. Valla.

*Correspondencia: EASL Office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Ginebra, Suiza.

Correo electrónico: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The Spanish version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Tabla 1. Grados de evidencia y recomendaciones (adaptado del sistema GRADE).

Grados de evidencia	Notas	Símbolo
Calidad alta	É muito improvável que investigação adicional mude a nossa confiança na estimativa do efeito	A
Calidad moderada	É provável que investigação adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa	B
Calidad baja o muy baja	É provável que investigação adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é provável que altere a estimativa. Qualquer estimativa do efeito é incerta	C
Grado de la recomendación	Notas	Símbolo
Está justificada una recomendación fuerte	Los factores que inflúan en la fuerza de la recomendación fueron la calidad de la evidencia, los resultados de presunta importancia para el paciente y el coste	1
Recomendación más débil	Variabilidad en preferencias y valores o mayor incertidumbre: más probable que esté justificada una recomendación débil. La recomendación se hace con menor certeza; coste o consumo de recursos superior	2

Tabla 2. Factores etiológicos en el síndrome de Budd-Chiari y la trombosis de vena portal [48, 52, 73].

	SBC	TVP
Factor de riesgo	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
Trombofilia		
Congénita	21	35
Adquirida	44	19
Neoplasia mieloproliferativa	49	21
JAK2 pos		16
Factores hormonales	38	44
Anticonceptivos orales	33	44
Embarazo	6	0
HPN	19	0
Otros factores sistémicos	23	n.d.
Factores locales	0	21

SBC, Síndrome Budd-Chiari; TVP, trombosis venosa portal; HPN, hemoglobinuria paroxística nocturna; s.d, sin datos.

Trombofilia hereditaria y adquirida

El término “trombofilia” define tanto factores hereditarios como adquiridos que se asocian con un riesgo aumentado de trombosis venosa, y se caracteriza por un estado de hipercoagulabilidad [9]. Ambas deficiencias hereditarias de los inhibidores naturales del sistema de coagulación, el aumento de los niveles de factores de coagulación y las mutaciones genéticas de los factores de coagulación, están asociados con un mayor riesgo de TVE. La prevalencia del déficit hereditario de antitrombina, proteína C y proteína S es difícil de evaluar en pacientes con TVE, debido a que en estos pacientes se encuentra a menudo una disminución de su síntesis hepática. También el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) dificulta el diagnóstico del déficit de proteína C y proteína S. La prevalencia del déficit de antitrombina oscila entre el 0-5 % tanto en SBC como en TVP, del déficit de proteína C varía entre 4-20% en SBC y 0-7% e TVP y el déficit de proteína S varía entre 0-7 % en SBC y 0-30 % en TVP [2-4, 10-12]. Debido a que estas prevalencias son notablemente mayores que en la población general, los déficits de estos inhibidores de la coagulación se consideran un factor etiológico en la patogénesis del SBC y la TVP, y deben ser incluidos en el proceso diagnóstico.

En los pacientes con SBC, la prevalencia de la mutación del Factor V de Leiden (FVL) oscila entre un 7% y un 32%. Muchos de estos pacientes son portadores heterocigóticos, aunque también se han descrito de manera ocasional portadores homocigóticos [13]. Es bien conocido que los portadores homocigóticos tienen un riesgo significativamente mayor

de trombosis venosa profunda en comparación con los heterocigóticos. Sin embargo, esto no se ha demostrado en los pacientes con TVE. La prevalencia de la mutación de FVL en pacientes con TVP es más baja, oscilando entre 3% y 9% [14]. Los portadores de FVL tienen de 4 a 11 veces más riesgo de presentar SBC, y un riesgo 2 veces mayor de presentar TVP [15]. La variante del gen protrombina G20210A es más común en TVP que en SBC [14]. En un metaanálisis se reportó un aumento de 4 a 5 veces en el riesgo de TVP en los portadores de la variante genética G20210A [15], mientras que el riesgo de SBC aumentaba aproximadamente 2 veces [10]. El mecanismo del origen de las diferentes prevalencias del FVL y la variante genética G20210A de protrombina en SBC y TVP continúa sin estar resuelta. La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en SBC y TVP se ha estimado que se encuentra en torno a un 5-15% [2-4]. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios se realiza una sola medida de AAF, mientras según las guías actuales, esta medida debería repetirse después de 12 semanas para confirmar la presencia de AAF [16].

Además de los factores de riesgo para TVE mencionados, estudios más recientes han investigado si el aumento de factores pro-coagulantes o las alteraciones en la fibrinólisis están asociados con un aumento del riesgo para TVE. Se han encontrado niveles elevados de factor VIII en pacientes con TVP [17,18]. Se observó un aumento significativo de la trombina endógena (independientemente de si la causa era una alteración protrombótica o trombofilica) en los pacientes con TVE [18]. La hipofibrinólisis, definida como un aumento en el tiempo hasta la lisis del coágulo, se asoció también con un aumento de riesgo de padecer SBC. Esto fue principalmente determinado por el aumento de los niveles del inhibidor del activador de plasminógeno-1. La relevancia que pueda tener estos resultados en el pronóstico y tratamiento de la TVE no se ha estudiado [19].

Neoplasias mieloproliferativas

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son una de las causas subyacentes más comunes de la trombosis de la vena abdominal. NMP son alteraciones de las células madre hematopoyéticas clonales crónicas, caracterizadas por una superproducción de granulocitos funcionales y maduros, glóbulos rojos y/o plaquetas. Una de las principales complicaciones de NMP es la aparición de problemas tromboticos venosos y arteriales causados por el aumento de la agregación plaquetaria y la generación de trombina [19,20]. Se ha estimado con

anterioridad que las NMP están presentes en el 30-40% de los pacientes con SBC o TVP, mientras que en otros tipos de tromboembolismos esta causa es minoritaria [2,3,11,21,22]. Las NMP se diagnostican basándose en varios criterios, entre ellos está la aparición de cambios característicos en las células sanguíneas periféricas (aumento de los niveles de hemoglobina y trombocitosis) y de hallazgos en la médula ósea. En los pacientes con TVE, sin embargo, se discute la pertinencia de estos criterios comúnmente utilizados para el diagnóstico de la NMP. Debido a la presencia de hipertensión portal, que conduce al hiperesplenismo y la hemodilución, la trombocitosis y eritrocitosis característica puede estar enmascarada [23]. Anteriormente el diagnóstico de NMP en estos pacientes se basaba en los resultados de la biopsia de médula ósea (MO) y del crecimiento de colonias de eritrocitos en ausencia de eritropoyetina exógena, lo que hace referencia a las colonias eritroides endógenas espontáneas o CEE. Esto también podría ser utilizado para identificar a los pacientes en riesgo de empeoramiento de la NMP [23]. Actualmente, la mutación JAK2V617F, una mutación de ganancia de función que lleva al desarrollo de NMP, es una de las más importantes estrategias para el diagnóstico de las NMP. Esta mutación está presente en casi todos los pacientes con policitemia vera y en alrededor de un 50% de los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. La mutación JAK2V617F se ha detectado en un gran número de pacientes con SBC y TVP. En un metaanálisis reciente se publicó la prevalencia de NMP y sus subtipos además del papel de JAK2V617F en el diagnóstico de estos trastornos poco comunes [24]. En el SBC, la prevalencia media de NMP y JAK2V617F fue de un 40,9% y un 41,1% respectivamente. En la TVP, la prevalencia media de NMP y JAK2V617F fue de un 31,5% y un 27,7% respectivamente. Las NMP y el JAK2V617F fueron por tanto más frecuentes en el SBC que en la TVP. La policitemia vera fue más prevalente en el SBC que en la TVP. El cribado de JAK2V617F en pacientes sin características hematológicas típicas de presentar una NMP, identificó una NMP en un 17,1% y un 15,4% de los pacientes con SBC y TVP respectivamente [24]. Puede concluirse por tanto, que en los pacientes con TVE, la histología de la MO con el cribado de JAK2V617F se debería establecer como pauta estándar en el proceso diagnóstico [25]. En algunos casos, las NMP son difíciles de diagnosticar y otras pruebas adicionales, como el frotis de sangre periférica, el nivel de eritropoyetina o la formación de colonias eritroides endógenas in vitro, pueden añadirse al algoritmo diagnóstico como sugiere la OMS [26]. Recientemente dos grupos de investigación publicaron simultáneamente la presencia de mutaciones somáticas en el gen que codifica la calreticulina (CALR), una proteína del retículo endoplasmático relacionada con la regulación de la vía de señalización STAT [27,28]. Estas mutaciones fueron detectadas usando la secuenciación completa del exoma en la mayoría de los pacientes con NMP sin la mutación JAK2. Las mutaciones en CALR no se presentaron en los pacientes con policitemia vera, pero sí en un 80% de los pacientes JAK2 negativos con trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria. En dos estudios recientes [29,30], las mutaciones en CALR fueron evaluadas en los pacientes con TVE siendo positivas en un 0,7% y un 1,9% de los pacientes respectivamente. La tasa au-

mentó cuando se consideraron sólo los pacientes con NMP (2,3 y 5,4% respectivamente). De hecho, la mutación CALR se encontró respectivamente en un 9,1% (1 de cada 11 pacientes) y en un 30% (4 de cada 13 pacientes) de las NMP JAK2 negativas. El mecanismo patogénico exacto de la TVE en NMP todavía permanece sin resolver, pero, además de la eritrocitosis y trombocitosis característica, parecen tener un papel patogénico las anomalías en la función plaquetar y leucocitaria [31].

Otros factores etiológicos

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN), es una alteración hematológica poco común de las células madre hematopoyéticas y se asocia más al SBC [32]. La HPN se ha observado en un 9-19% de pacientes con SBC a los que se le hizo la prueba [11,33], mientras que en la TVP se observó una prevalencia del 0-2% [3]. El mecanismo exacto para el desarrollo en la TVE es todavía desconocido [33]. Pacientes con HPN y una población de granulocitos superior al 60% parecen presentar mayor riesgo de trombosis [34]. La detección de HPN debería de practicarse de forma rutinaria en todos los pacientes con SBC y ser considerada en aquellos con TVP [35].

Enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis, sarcoidosis y enfermedades del tejido conectivo, pueden también estar asociadas con TVE, aunque estos trastornos apenas se observaron en el estudio En-Vie, la enfermedad de Behçet se observa especialmente en la zona del Mediterráneo [36]. Otras causas más inusuales de la TVE es la infección por citomegalovirus y la celiaquía [37,38].

Los factores hormonales, incluyendo el uso de anticonceptivos orales y el embarazo son considerados factores de riesgo de la TVE. Los anticonceptivos orales han sido asociados a un riesgo al menos 2 veces mayor para SBC [10,39]. Para TVP el riesgo puede ser ligeramente superior, pero aún no ha sido bien establecido [10]. Debe señalarse que en muchos pacientes se identificaron otras causas etiológicas concomitantes.

Factores etiológicos y su importancia para el tratamiento

El diagnóstico del factor etiológico de la TVE es importante ya que puede tener implicación terapéutica o pronóstica. Por ejemplo, la presencia de una alteración protrombótica puede influir en la duración del tratamiento anticoagulante en los pacientes con TVP. Para los pacientes con SBC, el tratamiento anticoagulante de manera crónica se justifica teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad. En individuos con TVP aguda, la terapia anticoagulante se administra durante 6 meses. Sin embargo, a veces se administra un tratamiento a largo plazo según la alteración subyacente. En general, la duración del tratamiento anticoagulante está fuertemente relacionada con el riesgo de retrombosis. Aunque sólo unos pocos estudios retrospectivos se han centrado en el riesgo de la TVP recurrente, estos revelaron que un estado protrombótico subyacente fue una variable predictiva independiente de la retrombosis [40-42]. Por otro lado, el riesgo de sangrado de estos pacientes que frecuentemente presentan varices hemorrágicas, debería tenerse en consideración. Por esto, las guías actuales sugieren un tratamiento anticoagulante a largo plazo sólo para aquellos que presenten factores de riesgo trombofi-

licos importantes, como la mutación homocigótica de FVL y la variante del gen protrombina [43]. Sin embargo, otras guías mantienen que los defectos trombofílicos presentan un valor predictivo incierto para la recurrencia y las decisiones respecto a la duración del tratamiento anticoagulante si el resultado de la prueba no es basado en la evidencia [44]. Se necesitan estudios de seguimiento para establecer la duración del tratamiento anticoagulante, especialmente en los que no tienen, o tienen de manera leve, alteraciones trombofílicas. Las guías actuales no apoyan la realización de pruebas a familiares en caso de identificar un defecto trombofílico [45].

En el caso de una NMP subyacente, el tratamiento anticoagulante con AVK debería administrarse de manera indefinida para los pacientes con TVE. Actualmente, casi todos los pacientes con NMP se tratan con aspirina. Sin embargo, todavía se desconoce si la aspirina debe añadirse al tratamiento con AVK utilizado para los pacientes TVE con NMP. Aunque en un estudio retrospectivo se observó un beneficio potencial en el uso de aspirina en los pacientes con TVP y NMP, debería confirmarse con otros estudios prospectivos [44,46]. Los pacientes con NMP deberían ser tratados con terapia antiproliferativa como el interferon o la hidroxiurea, con el objetivo de normalizar el recuento de células sanguíneas periféricas. En los pacientes con policitemia vera se debería de alcanzar un valor de hematocrito <45% [47]. El diagnóstico de una HPN también tiene importantes implicaciones para el tratamiento. Para estos pacientes puede estar indicado el tratamiento con eculizumab a largo plazo [35].

Recomendaciones:

1. En los pacientes con SBC y TVP se debe investigar la presencia de factores protrombóticos locales y sistémicos subyacentes. La identificación de un factor de riesgo no debe disuadir de buscar otros factores adicionales (A1)
2. La aproximación diagnóstica consiste en el estudio de factores trombofílicos adquiridos o hereditarios, neoplasias mieloproliferativas, hemoglobinuria paroxística nocturna y trastornos autoinmunes (A1)
3. Investigar en SBC y TVP factores de riesgo locales, incluyendo condiciones inflamatorias intraabdominales y tumores abdominales (A1)
4. El cribado de trombofilia debe incluir niveles de proteína S, proteína C y antitrombina, mutación FVL, variante del gen protrombina G20210A y anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Si los AAF son positivos, deberán repetirse en 12 semanas (A1)
5. Se debe investigar la presencia de neoplasias mieloproliferativas evaluando la mutación para JAK2V617F en pacientes con TVE, y en individuos con recuento normal de células sanguíneas periféricas (A1). En pacientes con mutación JAK2V617F negativa, debe realizarse cribado de mutación calreticulina, y si ambos son negativos, considerar histología de la médula ósea. Deberán derivarse a un hematólogo (B2)
6. Tratar la condición subyacente apropiadamente (B1). En NMP, el tratamiento anticoagulante debe darse indefinidamente en pacientes con TVE (B1)

Síndrome de Budd-Chiari

El SBC se define como la obstrucción del flujo de salida venoso hepático que puede localizarse desde las vénulas hepáticas de pequeño tamaño hasta la entrada de la vena cava inferior (VCI) en la aurícula derecha [1]. Por definición, se excluyen la obstrucción del flujo hepático relacionada con patología cardíaca, la enfermedad pericárdica o el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS). El SBC puede clasificarse en: i) primario, causada por una trombosis en ausencia de compresión por lesiones ocupantes de espacio o invasión de tumores o parásitos; y ii) secundario en los otros casos. Teniendo en cuenta las diferentes implicaciones terapéuticas y pronósticas, sólo trataremos el SBC primario. En los países occidentales es más común la presencia de una trombosis de la vena hepática pura [48], mientras que en Asia predomina un bloqueo de la VCI pura o la combinación de la VCI/hepática. Las consecuencias fisiopatológicas incluyen obstrucción que conlleva a una congestión sinusoidal, isquemia y finalmente necrosis hepatocelular. Puede dar lugar a una fibrosis centrolobulillar, hiperplasia nodular regenerativa y/o cirrosis.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es heterogénea, y varía entre la ausencia de síntomas al fallo hepático fulminante [1,49]. Una presentación asintomática está a menudo asociada con la presencia de grandes venas colaterales. En un estudio prospectivo multicéntrico con una gran cohorte de pacientes con SBC en el momento del diagnóstico, un 83% de los pacientes presentaron ascitis, un 67% hepatomegalia, un 61% dolor abdominal, un 58% varices esofágicas y un 5% sangrado gastrointestinal [2]. En aproximadamente el 15% de los casos, el SBC y la TVP sucedieron simultáneamente [2,50]. Las opciones terapéuticas y el pronóstico tiende a ser peor en los pacientes SBC -TVP [50].

Los estudios de imagen muestran nódulos hepáticos en el 60-80% de los pacientes con SBC. Normalmente son benignos y son el resultado de alteraciones en la perfusión. Aunque estos nódulos son característicamente pequeños, en muchos casos menores de 4 cm, son múltiples (frecuentemente más de 10 lesiones), hipervascularizados, y diseminados por todo el hígado. No se detecta un patrón patognomónico en imágenes de tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM). La incidencia acumulada de carcinoma hepatocelular

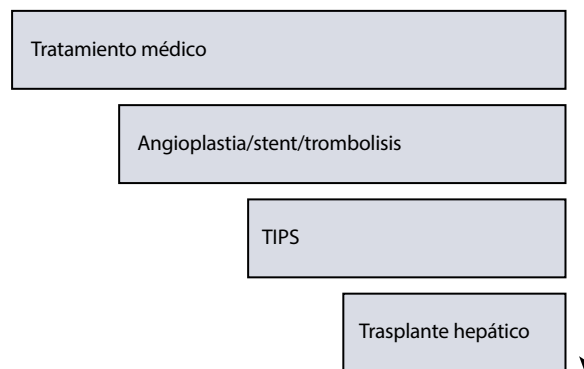


Fig. 1. Etapas recomendadas en el algoritmo terapéutico del Síndrome de Budd-Chiari.

(CHC) en SBC se demostró ser de un 4% (después de una mediana de seguimiento de 5 años) [51], por lo que el diagnóstico diferencial es esencial. Se ha sugerido realizar biopsia en pacientes con tres o menos nódulos, con nódulos de un diámetro mayor o igual a 3 cm, una fase venosa heterogénea o con lavado, cambios en dos técnicas de imagen consecutivas, o aumento de los niveles de alfa-fetoproteína [51]. Sin embargo, la caracterización radiológica e histológica de los nódulos hepáticos en el SBC no puede contarse como un criterio establecido de CHC en la cirrosis y la única recomendación formal es la estrecha y cuidadosa vigilancia multidisciplinar.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con una confirmación radiológica inequívoca de la obstrucción del flujo venoso hepático. La ecografía Doppler tiene una sensibilidad diagnóstica de más del 75% y es la técnica de elección [1]. Si no está disponible un ecografista con experiencia, la RM y el TC pueden utilizarse para la confirmación del diagnóstico [1,48]. Se recomienda realizar una venografía si el diagnóstico sigue siendo incierto o para la caracterización anatómica previa al tratamiento. Si las imágenes no han podido demostrar la obstrucción de las venas grandes, puede realizarse una biopsia hepática con el fin de detectar pequeñas trombosis de la vena hepática.

Tratamiento

Los pasos recomendados en el algoritmo terapéutico del SBC están basados en estudios de cohortes retrospectivos y estudios prospectivos de series de pacientes [2,52,53] y se resumen en la Fig. 1.

Los pacientes con SBC pueden necesitar tratamiento para la ascitis y las varices. Estos tratamientos deben administrarse siguiendo las mismas recomendaciones que la ascitis y la hipertensión portal en la cirrosis.

Los pacientes con SBC deben recibir terapia anticoagulante tan pronto como sea posible durante un período de tiempo indefinido con el objetivo de reducir el riesgo de extensión del coágulo y la aparición de nuevos episodios trombóticos [1,2,52,54]. De acuerdo con la recomendación de la trombosis venosa profunda, el paciente debe ser tratado con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante al menos 5 a 7 días, y también con tratamiento anticoagulante oral con AVK, con el objetivo de alcanzar un INR entre 2 y 3. La HBPM puede interrumpirse cuando el INR está dentro de rango durante dos mediciones consecutivas.

En una cohorte de pacientes diagnosticados de SBC entre 1995 y 2005, se documentó una tasa elevada de complicaciones de sangrado durante el período de anticoagulación (hasta un 50% de los pacientes) [55]. En una cohorte prospectiva más reciente de pacientes diagnosticados entre 2005 y 2007, las complicaciones hemorrágicas fueron observadas con menor frecuencia (en el 17% de los pacientes), probablemente debido a un mejor manejo de la anticoagulación durante los procedimientos invasivos o la realización de una correcta profilaxis de la hemorragia relacionada con la hipertensión portal [53].

El tratamiento de la causa protrombótica subyacente (por

ejemplo la NMP) debe de ser iniciada lógicamente de forma concomitante. De hecho, en una cohorte retrospectiva se observaron los beneficios de un tratamiento temprano en los trastornos mieloproliferativos subyacentes [56].

La experiencia respecto a la corrección de la obstrucción del flujo venoso hepático mediante la realización de trombolisis es limitada. Se ha observado buenos resultados en pacientes con trombosis parcial y de reciente instauración tratados con una infusión local temprana de un agente trombolítico en combinación con la angioplastia o colocación de stent [57]. Sin embargo, las complicaciones pueden ser fatales [58].

La estenosis parcial o segmentaria está presente en el 60% de los pacientes con obstrucción de la vena cava inferior, y en el 25-30% de aquellos con obstrucción de la vena hepática [59]. La angioplastia o stenting podría restablecer el drenaje fisiológico de la sangre portal y sinusoidal. La re-estenosis postangioplastia es bastante frecuente pero puede reducirse cuando se hace en combinación con un stent. La colocación incorrecta del stent puede comprometer el rendimiento posterior de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) o de un trasplante ortotópico hepático (TOH). En general, la angioplastia o stenting es el tratamiento definitivo en menos del 10% de los pacientes occidentales con SBC [53]. La eficacia puede ser mayor en otras regiones del mundo donde hay una mayor prevalencia de esta forma específica de SBC [60].

Los pacientes con SBC que no responden al tratamiento médico o que no son candidatos para la angioplastia/stenting deben ser tratados con técnicas de derivación. No hay una explicación clara de por qué algunos pacientes no responden al tratamiento médico, por tanto, las características de los pacientes con SBC que reciben TIPS difieren de un centro a otro. Se ha propuesto algunos criterios: se consideró un fallo clínico terapéutico (fracaso terapéutico) cuando el criterio de respuesta completa o respuesta mantenida no se alcanzaba [52]. Se consideró una respuesta completa cuando los seis criterios siguientes se cumplieron y mantuvieron estables: (1) ausencia clínicamente detectable de ascitis, con niveles séricos de sodio y creatinina normales en ausencia de diuréticos o en tratamiento con diuréticos a dosis bajas (espironolactona 75 mg/día o furosemida 40 mg/día) y aporte moderado de NaCl; (2) aumento en un valor del factor de coagulación V; (3) disminución de los niveles de bilirrubina sérica conjugada por debajo de 15 $\mu\text{mol/L}$; (4) ausencia de hemorragia inicial o recurrente relacionada con hipertensión portal, durante la profilaxis primaria o secundaria con betabloqueantes no selectivos o durante la realización de terapia endoscópica; (5) ausencia de infección bacteriana espontánea; y (6) IMC > 20 kg/m² después de la corrección de ascitis y edema. Se consideró una respuesta mantenida cuando los tres siguientes criterios se cumplieron evaluándose 2 veces por semana: (1) en presencia de ascitis, se consiguió un balance negativo de sodio y agua usando diuréticos a dosis bajas y aporte de sodio moderado, junto con niveles séricos de sodio y creatinina normales, o con el aumento de sodio si inicialmente era bajo y disminución de la creatinina si inicialmente era alta; (2) se aumentó el nivel de factor V si inicialmente era bajo; y (3) el nivel de bilirrubina conjugada fue disminuyendo si inicialmente era alto. Estos criterios de respuesta deben ser valida-

dos en estudios futuros.

Las técnicas de derivación, quirúrgicas o DPIT, tienen como objetivo transformar el sistema portal en un tracto de salida. La derivación quirúrgica más frecuente es la derivación mesocava con un stent de politetrafluoroetileno (PTFE) o con injerto autólogo de vena yugular. Es más fácil de hacer que la derivación portocava latero-lateral cuando está presente la hipertrofia del lóbulo caudado. La derivación quirúrgica es ineficaz si existe una trombosis de la VCI o una compresión severa de la vena cava inferior por un agrandamiento del hígado. En esta situación, algunos grupos han realizado una derivación mesoauricular o una derivación cavaauricular más una derivación portocava. Las derivaciones quirúrgicas no han demostrado ser una ventaja independiente de supervivencia en cohortes de pacientes con SBC [62, 63]. Esto está probablemente relacionado con la alta tasa de mortalidad inherente de la población de pacientes con SBC grave, así como a la alta tasa de disfunción/trombosis de las derivaciones [64–66]. Por otro lado, el TIPS tiene una tasa de morbimortalidad más baja que la cirugía y es factible en la mayoría de los pacientes con obstrucción VCI y con estenosis grave VCI. Un reciente estudio retrospectivo multicéntrico europeo incluyó 124 pacientes SBC tratados con TIPS mostrando una excelente supervivencia libre de TOH a 1 y 5 años (88 % y 78 %, respectivamente) [67]. Estos resultados se confirmaron en un estudio prospectivo reciente [53]. Los stents de PTFE reducen la recurrencia de la obstrucción post-TIPS o la disfunción [53,67]. El TIPS en pacientes con SBC requiere un entrenamiento especial. De hecho, en más del 45 % de los casos, un acceso transcaval (punción directa desde la VCI intrahepática) puede ser necesaria debido a la trombosis total de las venas hepáticas [67].

El TOH en el SBC está asociado con una supervivencia similar [68] a la obtenida en pacientes previamente tratados con TIPS [67]. Se piensa que el TIPS previo podría dificultar el TOH posterior si fuese necesario. Sin embargo, no se ha confirmado en estudios más recientes [67,69]. Después del TOH puede aparecer una recurrencia del SBC. La incidencia de esta complicación ha disminuido notablemente desde el inicio de la anticoagulación temprana después del TOH y su mantenimiento crónico. Una excepción a la necesidad de anticoagulación podría ser aquellos pacientes en los que la alteración protrombótica se ha corregido gracias al TOH (por ejemplo en la mayoría de trombofilias hereditarias). La historia natural de la NMP también debe de ser considerada durante el periodo post-trasplante.

Existen pacientes con un SBC severo que podrían beneficiarse de un TOH directo sin TIPS previo. Sin embargo, por ahora, no existe un método fiable para identificar a estos pacientes [53,67].

Budd-Chiari en el embarazo

El embarazo en las pacientes con SBC tiene unos resultados excelentes en la madre cuando la enfermedad está bien controlada. El efecto sobre el feto es menos favorable, pero se ha observado un buen pronóstico en aquellos embarazos que alcanzan la semana 20 de gestación, incluso en el 76% que presentaron parto prematuro [70]. El tratamiento con VKA

está asociado a una alta frecuencia de de aborto y malformaciones congénitas [71]. Por tanto, se debe de hacer un test de embarazo lo antes posible, si el resultado es positivo, se debe cambiar a HBPM [72] con un control periódico de la actividad anti-Xa..

Pronóstico

Se ha intentado varias veces determinar parámetros o combinaciones de parámetros que puedan predecir el pronóstico en los pacientes con SBC [53,62,67,73]. A pesar de que todos estos índices pronósticos son válidos para la evaluación de la supervivencia libre de trasplante y la supervivencia libre de terapia invasiva, su exactitud predictiva no es óptima para su uso en pacientes individuales en la práctica clínica diaria [74]. El desarrollo de CHC o la progresión de la enfermedad hematológica pueden modificar el pronóstico del SBC.

Recomendaciones:

1. Considerar un posible diagnóstico de SBC en cualquier paciente sintomático o asintomático con enfermedad hepática aguda o crónica (A1)
2. La ecografía Doppler es la técnica de elección en SBC. RM y TC tienen que usarse para la confirmación del diagnóstico (A1)
3. Reevaluar el paciente con un radiólogo experto en pacientes con un estudio de imagen negativo pero alta sospecha de SBC (A1)
4. Derivar al paciente SBC a un centro experto (A1)
5. Tratar las complicaciones de la hipertensión portal como se recomienda en pacientes con cirrosis (C2)
6. Anticoagular a todos los pacientes SBC, en ausencia de contraindicaciones importantes (A1). Las complicaciones de la hipertensión portal, cuando se tratan adecuadamente, no son una contraindicación para la anticoagulación (B1)
7. Considerar un breve interrupción de la anticoagulación en procesos invasivos, incluyendo la paracentesis (B1)
8. Considerar la angioplastia/stenting como técnica descompresiva de elección en pacientes con estenosis de la vena hepática corta estenosis en VCI (A1)
9. Realizar seguimiento exhaustivo para la detección temprana del deterioro hepático. Tratar a los pacientes que no responden al tratamiento inicial, o que no responden a la angioplastia/stenting con técnicas de derivación portal (A1). TIPS, con stents de PTFE, es la derivación de elección (A1). Valorar la derivación quirúrgica cuando el TIPS no es viable o falla (B1)
10. Proponer trasplante hepático como tratamiento de rescate para pacientes donde las técnicas derivativas hayan fallado (A1). La anticoagulación tiene que continuarse en la mayoría de los pacientes SBC post-trasplante (B1)
11. Realizar cribaje de CHC en los pacientes SBC. La distinción entre nódulos hepáticos malignos o benignos es muy difícil y puede ser necesario la derivación a centros especializados (A1)

Trombosis venosa portal aguda (no cirrótica, no maligna)*Definición y contexto*

La TVP aguda se define como una formación reciente de un trombo dentro de la vena porta y/o ramas derecha o izquierda. El trombo puede extenderse hasta las venas mesentérica o esplénica; la oclusión puede ser total o parcial. Limitaremos el análisis a la TVP aguda en ausencia de malignidad y cirrosis [54,75]. La TVP aguda también puede ocurrir en aquellos pacientes con alguna obstrucción antigua de alguna parte del sistema venoso portal [76].

Manifestaciones

Según estudios prospectivos [3] y retrospectivos [40,77,78], el dolor abdominal agudo está presente en un 90% de los pacientes con TVP aguda. Un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, se presenta en un 85% de los pacientes diagnosticados con TVP lo cual difiere de la presencia de infección local o sistémica que es sólo de un 20% en estos pacientes. Un número significativo de pacientes sólo presentan síntomas leves y no específicos, por lo que el diagnóstico pasa desapercibido y la TVP se reconoce ya en la etapa de la transformación cavernomatosa. Las pruebas de función hepática generalmente no muestran anormalidades, o en algún caso lo hacen sutilmente y de manera transitoria. La ascitis está presente en el 50% de los pacientes; en la mayoría sólo visible mediante las pruebas de imagen [3]. Debido a la mejora de la sensibilización y disponibilidad de las pruebas de imagen no invasiva, el diagnóstico de obstrucción venosa portal se hace ahora en un 50 a 70 % de los casos en la etapa de la TVP aguda [76,78].

Evolución y resultado

El infarto intestinal es la complicación inmediata más preocupante de la trombosis venosa portomesentérica aguda, con una mortalidad relacionada de hasta un 60%. Puede requerirse una resección extensa del intestino con riesgo de padecer síndrome de intestino corto [79–82]. La incidencia de infarto intestinal ha disminuido actualmente hasta un 2-20 % en los pacientes con tratamiento anticoagulante [3]. En los pacientes que no reciben tratamiento anticoagulante, la recanalización espontánea de la TVP sintomática parece ser excepcional [83].

Reconocer un infarto mesentérico venoso es difícil, ya que las manifestaciones clínicas, biológicas y radiológicas son inespecíficas. El dolor abdominal severo persistente a pesar de la anticoagulación, el fallo multiorgánico (shock, fallo renal, acidosis metabólica, elevación del lactato arterial), la ascitis masiva y el sangrado rectal, parecen ser sugestivos de infarto [79–82]. En un estudio reciente, la diabetes fue el único factor asociado de forma independiente con la resección intestinal [84].

Diagnóstico

Por lo general, el primer procedimiento de imagen que se efectuará en el contexto de dolor abdominal es la ecografía

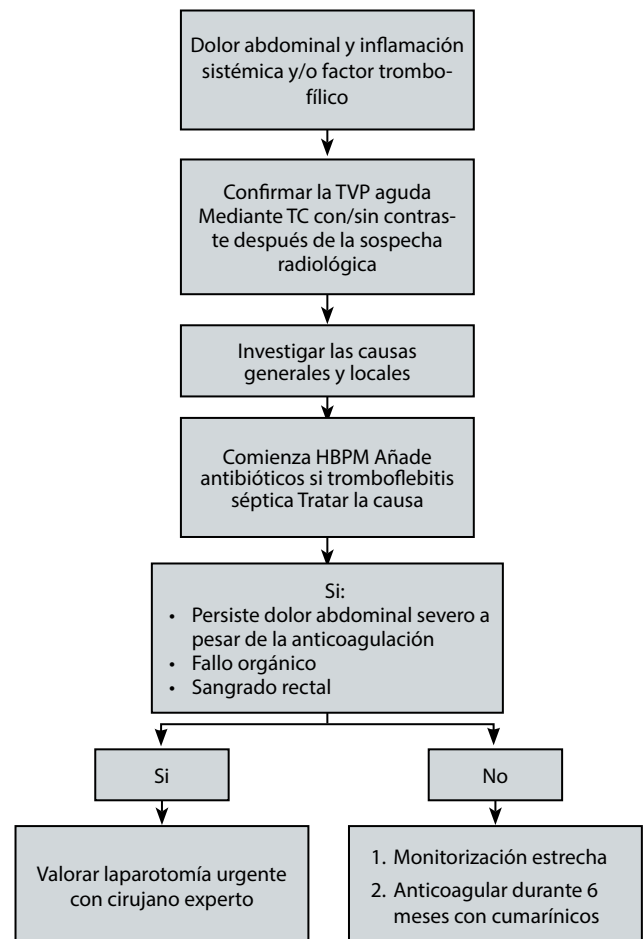


Fig. 2. Algoritmo propuesto para el manejo de la trombosis venosa portal.

Doppler. Puede detectarse la ausencia de flujo dentro de la vena porta. Puede ser que no se detecte trombo hiperecogénico en el lumen portal [43,85]. La ecografía Doppler y la RM presentan una menor sensibilidad que las imágenes del TC. La ecografía Doppler depende de la experiencia y el conocimiento del facultativo [43,85]. El diagnóstico y la extensión de la obstrucción venosa portal aguda deben ser confirmadas por TC con medio de contraste y/o RM. La adquisición de imágenes en el momento correcto (fase portal) es necesaria para poder evitar errores. Las imágenes adquiridas en la última etapa arterial, no son óptimas para el diagnóstico de TVP. Además, en los casos de bajo flujo venoso portal, se puede ver en el TC un retraso en la llegada del contraste a la vena porta, dando una apariencia de alteración de llenado que resulta en un diagnóstico falso positivo de trombosis [86].

El TC en la fase portal, muestra una ausencia visible del lumen correspondiente al coágulo en la vena porta; el TC proporciona información adicional respecto a la extensión del trombo hacia las venas y arcos mesentéricos, la presencia de un factor local, o de la congestión e isquemia del intestino. La trombosis distal (oclusión de la vena mesentérica superior secundaria a radicales), anomalías del intestino (como hipoa-tenuación o hiperatenuación homogénea o heterogénea del engrosamiento de la pared, dilatación, realce ausente o anormal de la pared) o del mesenterio, trabeculación mesentérica, ascitis de gran volumen, neumatosis, y presencia de gas en

la vena porta, se observa con mayor frecuencia en aquellos pacientes que necesitarán resección intestinal [84].

Los estudios que abordan la duración de la TVP son escasos. Un trombo reciente se puede definir como un trombo que se produce en el contexto del dolor abdominal y/o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Un coágulo hiperdenso espontáneo en el lumen de la vena porta en un TC sin contraste puede sugerir que el trombo se remonta a menos de 30 días de la aparición de los síntomas [43]. La ausencia de cavernoma portal también es de ayuda, aunque puede no desarrollarse cuando hay una obstrucción de la rama portal unilateral. El cavernoma puede ser identificado tan pronto como 15 a 30 días después del inicio del dolor abdominal [43]. Por otra parte, la trombosis aguda puede superponerse a un cavernoma de larga duración.

Las alteraciones protrombóticas subyacentes y otros factores locales son comunes en los adultos. Estas alteraciones constituyen los principales factores determinantes del resultado, y pueden requerir un tratamiento específico (véase sección 1). En niños, la investigación etiológica ha sido negativa o sólo ha mostrado débiles condiciones protrombóticas comunes [87].

Tratamiento

El objetivo terapéutico de la TVP aguda es; i) prevenir la extensión de la trombosis hacia las venas mesentéricas y por tanto, el infarto mesentérico venoso; y ii) conseguir la recanalización de la vena porta (Fig. 2) [43,85].

Anticoagulación

En un estudio prospectivo reciente, se evitó la extensión del trombo en todos los pacientes que iniciaron de manera temprana el tratamiento anticoagulante [3]. En sólo 2/95 casos se observó infarto intestinal limitado, aunque en un 60% sí se vio una afectación inicial de la vena mesentérica superior. Además, se obtuvo la recanalización de las venas porta, esplénica y mesentéricas superiores en el 39%, 80% y 73% de los pacientes anticoagulados, respectivamente. La recanalización de la vena porta no ocurrió en ninguno de los pacientes pasado el sexto mes de tratamiento anticoagulante. Estos resultados validaron independientemente los estudios retrospectivos monocéntricos [3,40,77,78]. Durante la anticoagulación se produjo en el 9% de los pacientes algún proceso de sangrado. La tasa de mortalidad fue del 2% y no estuvo relacionada con el sangrado o la TVP [3]. Entre los factores de base, la obstrucción de la vena esplénica y presencia de ascitis [3] y el retraso en la iniciación de la anticoagulación [77] han sido asociados a la ausencia de la recanalización de la vena porta. Estos hallazgos necesitan ser confirmados con otras cohortes.

En la mayoría de estudios anteriores, la terapia de anticoagulación se basó principalmente en heparina no fraccionada o HBPM o derivados a lo que se conoce como altas dosis terapéuticas.

En el estudio prospectivo europeo más reciente, la heparina no fraccionada y HBPM se utilizaron en un 25% y 65% de los pacientes, respectivamente [3]. En la mayoría de los estudios la HBPM se sustituyó por AVK con un objetivo terapéutico de INR entre 2 y 3.

Se ha encontrado, que la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), ocurre hasta en el 20% de los pacientes con TVP tratados con heparina no fraccionada, una tasa mucho mayor en comparación con la TIH en pacientes sin TVP [88]. La incidencia es probablemente menor en los pacientes tratados con HBPM.

Trombolisis

La experiencia de la trombolisis local, ya sea venosa o arterial, se ha documentado en no más de 100 pacientes, principalmente en forma de informes de casos. Se ha utilizado la ruta transhepática o la transyugular. Las tasas de recanalización obtenidas han sido similares de las alcanzadas en los pacientes con sólo tratamiento anticoagulante. Sin embargo, el 50% de los pacientes tratados presentó un hemorragia grave relacionada con el procedimiento, con un desenlace fatal en algunos de ellos [58,89,90]. La vía transyugular para la trombolisis parece estar asociada a una reducción de las complicaciones, pero los datos siguen siendo limitados a menos de 30 pacientes tratados [91,92]. Con la realización quirúrgica de la trombectomía, la recanalización se logra en sólo el 30% de los pacientes. Se asocia con una alta tasa de recurrencia cuando se realiza > 30 días desde la aparición del trombo [93]. Recientemente se ha demostrado que la angioplastia con balón y/o stenting sin trombolisis o trombectomía puede ser una modalidad de tratamiento seguro y eficaz para la trombosis de la vena portal principal y la vena mesentérica superior post-operatoria [94]. Ya que el resultado a largo plazo de los pacientes con TVP crónica es generalmente buena (tasa de

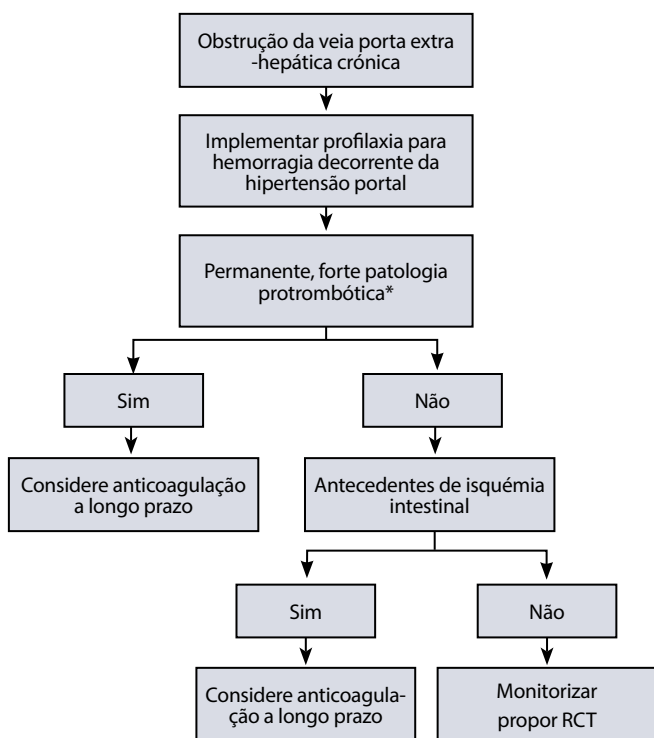


Fig. 3. Algoritmo proposto para a tomada de uma decisão sobre anticoagulação permanente em doentes com obstrução crónica da veia porta extra-hepática. *Avaliação com base nos antecedentes pessoais e familiares de trombose venosa profunda espontânea na presença de condições pró-trombóticas isoladas ou combinadas.

supervivencia a cinco años por encima del 70 %) y mayoritariamente se relaciona con las condiciones correspondientes, tiene que ser considerado el balance beneficio riesgo de este tipo de procedimientos invasivos [95].

Antibióticos

Cuando se diagnostica una pyleflebitis séptica, es necesario un tratamiento prolongado con antibióticos adaptado a los cultivos bacterianos o a la flora digestiva anaeróbica [96].

Pronóstico

La recanalización de la vena porta puede que se produzca en un máximo de 6 meses, mientras que la recanalización de las venas mesentérica y esplénica aumenta de manera constante hasta los 12 meses de seguimiento [3]. Más de la mitad de los pacientes (un 55%) no consiguen la recanalización y desarrollarán varices gastroesofágicas durante su evolución, con una probabilidad a los dos años de presentar hemorragias por varices del 12% y del 16% para la ascitis [77]. La biliopatía portal severa, detectada durante los estudios de imagen, se desarrolló en el 30% de los pacientes con TVP aguda dentro del primer 1 año [97].

Recomendaciones:

1. Considerar el diagnóstico de obstrucción venosa portal aguda en cualquier paciente con dolor abdominal (A1)
2. Ecografía Doppler como técnica de elección para TVP aguda. Usar TC para la confirmación diagnóstica y valoración de la extensión (A1)
3. Establecer o descartar la cirrosis o venopatía portal obliterante subyacente (C1)
4. Considerar un infarto intestinal en pacientes con persistencia dolor abdominal severo, sangrado rectal, ascitis moderada o masiva, o fallo multiorgánico. Control exhaustivo de signos de deterioro
5. Inicio inmediato de anticoagulación con HBPM si no existen contraindicaciones importantes (A1)
6. Revisión de TIH en pacientes con una caída inesperada de recuento plaquetario $\geq 50\%$ o con un valor menor de $150 \times 10^9/L$, especialmente en aquellos que comenzaron con heparina no fraccionada (A1)
7. De acuerdo con las recomendaciones para el tromboembolismo venoso, se debe iniciar con HBPM, además, la actividad anti-Xa debe monitorizarse en pacientes con sobrepeso, embarazadas, y mala función renal, con un valor objetivo entre 0,5 y 0,8 IU/mL (A1). AVK oral será usado como tratamiento anticoagulante a largo plazo con un valor objetivo de INR entre 2 y 3 (B1)
8. Terapia anticoagulante debe administrarse al menos durante 6 meses (A1)
9. Realizar TC para evaluar la recanalización del sistema venoso a los 6-12 meses de seguimiento (B1)
10. Revisión de varices gastroesofágicas en pacientes no recanalizados (A1)
11. Realizar colangiografía por RM en pacientes con colestasis persistente o anomalías en el tracto biliar sugerentes de biliopatía portal (B2)

Obstrucción venosa portal extrahepática (no cirrótica, no maligna)

La obstrucción extrahepática de la vena porta (OEHP) se produce debido estos tres mecanismos; invasión maligna (con frecuencia referida a una trombosis maligna de manera incorrecta), estrechamiento de la vena porta dentro de un tumor maligno, y trombosis. La invasión maligna y estrechamiento de la vena porta no se tratarán en esta sección. Después de una trombosis aguda, en ausencia de recanalización, la luz venosa portal se oblitera y se desarrollan colaterales porto-portales. Este proceso se denomina transformación cavernomatosa de la vena porta, cuyo resultado es el cavernoma portal, que se desarrolla totalmente dos meses después de la trombosis aguda. El término TVP crónica se ha utilizado para designar esta última condición aunque no es tan correcto como cavernoma o transformación cavernomatosa.

Existe un debate sobre si el cavernoma portal puede ser el resultado de otros mecanismos además de la trombosis. En niños, la investigación etiológica ha sido negativa o sólo ha mostrado débiles condiciones protrombóticas comunes [98]. Cuando se encuentra un cavernoma en la infancia, en ausencia de factores locales o generales para la trombosis, la hipótesis de una malformación congénita no puede descartarse aunque la evidencia sigue siendo pobre [98].

Manifestaciones

Los datos disponibles de pacientes con OEHP no cirrótica, no maligna provienen de estudios prospectivos a corto plazo de seguimiento después de una trombosis aguda [3], o de estudios de cohortes retrospectivos donde los pacientes han recibido diversas formas de tratamiento [40,42,76,99]. Debido a la mejor sensibilidad de las pruebas de imagen no invasivas, el diagnóstico de OEHP cada vez se realiza en una etapa más temprana de la TVP aguda [40,42,76,99]. Entre las características de la hipertensión portal, la hemorragia gastrointestinal se ha convertido en un modo de presentación poco frecuente, en contraposición a hallazgos casuales frecuentes como agrandamiento del bazo, reducción del recuento de células sanguíneas, varices gastroesofágicas o gastropatía de la hipertensión portal, o detección de colaterales portosistémicas en estudios de imagen abdominales [40,42,76,99]. La severidad de la hipertensión portal típicamente contrasta con una disfunción hepática leve o ausente y con niveles normales de transaminasas, fosfatasa alcalina, y gamma-glutamyltransferasa. Algunos pueden experimentar dolor abdominal postprandial, o características de obstrucción intestinal parcial relacionadas con la estenosis isquémica. Con menor frecuencia, las manifestaciones iniciales son síntomas biliares (dolor biliar, pancreatitis, colecistitis) relacionados con una colangiopatía portal, caracterizada por compresión y deformación de los conductos biliares intra y extrahepáticos de las colaterales que constituyen el cavernoma. La enfermedad colestásica progresiva o la colangitis bacteriana recurrente son poco frecuentes en pacientes con colangiopatía portal [42,76,99].

Resultado

La complicación más frecuente es el sangrado gastrointestinal relacionado con la hipertensión portal [40,42,76,99], seguida de la trombosis recurrente (en su mayoría en el territorio esplácnico) [40,42,76,99] y, más raramente, las complicaciones biliares [100]. La trombosis recurrente asintomática en el territorio esplácnico está subestimada y su importancia clínica real requiere una evaluación adicional. La ascitis, infecciones bacterianas y la encefalopatía son infrecuentes excepto después de un episodio de hemorragia gastrointestinal [101]. La encefalopatía subclínica parece ser mucho más común de lo que se sospechó previamente [102]. En los niños, la falta de crecimiento parece ser una consecuencia adicional específica [103]. Pueden desarrollarse macronódulos regenerativos, pero no se observó CHC por el momento [104]. La hemorragia gastrointestinal anterior y el tamaño de las varices esofágicas han sido identificados como factores independientes predictores de sangrado gastrointestinal [40,42]; la presencia de una condición protrombótica subyacente fue predictor de trombosis recurrente [40,42]; la dilatación segmentaria de las vías biliares, como complicaciones biliares clínicas [97]; y la edad, ascitis, extensión a la vena mesentérica superior y gravedad de las condiciones subyacentes se identificaron como predictores de muerte [40,42,76,99].

Diagnóstico

El diagnóstico de OEHVP debe considerarse en pacientes con características de hipertensión portal o hiperesplenismo; en pacientes afectados con una enfermedad asociada con un riesgo de TVP (generales: neoplasias mieloproliferativas, síndrome antifosfolípido, herencia los factores trombofílicos o locales: pancreatitis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria del intestino); en pacientes con dolor abdominal; y en pacientes con enfermedad biliar. En raras ocasiones, el diagnóstico tiene que ser considerado en un contexto semejante a la cirrosis descompensada (encefalopatía, y/o ascitis, y/o infección bacteriana).

El diagnóstico de OEHVP se basa en los hallazgos de la ecografía Doppler, el TC o la RM axial que con agentes de contraste vasculares. La experiencia y el conocimiento del radiólogo es crucial. Las características esenciales son; (a) ausencia de lumen visible correspondiente a la vena porta; y (b) la presencia de numerosos canales vasculares, serpiginosos en la porta hepatis [105,106]. Otras características menos específicas pueden proporcionar pistas indirectas de una obstrucción portal: un hígado dismórfico, donde el segmento 1 y 4 están agrandados, pero su superficie es lisa; un realce del parénquima con patrón de mosaico en la fase arterial y con realce homogéneo en una fase posterior; un aumento del realce de las partes periféricas del hígado en la fase arterial; una arteria hepática dilatada; y una dilatación irregular leve de los conductos biliares [107]. Una pared engrosada de la vesícula biliar debido a las venas colaterales no se debe confundir con una colecistitis. Un páncreas engrosado y heterogéneo debido a las venas colaterales puede ser confundido con cáncer de páncreas y pancreatitis crónica. En los casos de obstrucción pura de la vena portal, la biopsia hepática muestra un hígado principalmente normal. Sin embargo, una transformación

cavernomatosa de la vena porta puede superponerse a una cirrosis o venopatía portal obliterante donde el diagnóstico requiere una biopsia del hígado [3,99]. La biopsia hepática en OEHVP está indicada en pacientes con pruebas hepáticas anormales mantenidas o un hígado dismórfico cuyo aspecto no es típico de obstrucción venosa extrahepática como se ha descrito anteriormente. Las pruebas no invasivas como la elastografía serían más útiles en el reconocimiento de la enfermedad hepática subyacente [108].

Las alteraciones de la coagulación y factores locales subyacentes son comunes en los adultos. Estos trastornos constituyen los principales factores determinantes de los resultados, y pueden requerir un tratamiento específico (Fig. 3).

Tratamiento

Prevención de la extensión trombótica o recurrencia

El efecto de tratamientos específicos para las condiciones subyacentes no ha sido evaluado. La evidencia de una favorable relación beneficio/riesgo de la anticoagulación es baja ya que no existe ningún estudio prospectivo. En tres estudios retrospectivos de cohortes de pacientes con TVP no cirróticos, la anticoagulación a largo plazo se asoció con un menor riesgo de trombosis recurrente. En un análisis multivariante se encontró como factor independiente en un estudio (RR 0,39, $p = 0,02$) [42] y en el límite en otro (HR 0,2, $p = 0,1$) [41]. La prevención de una nueva trombosis también se observó en el análisis univariante de una gran cohorte de pacientes cuya presentación inicial fue dolor abdominal o isquemia intestinal [40]. Cuando se evaluó en pacientes con OEHVP y tratamiento anticoagulante, el riesgo de re-sangrado no pareció estar aumentado en aquellos con profilaxis para la hemorragia implantada de forma rutinaria [40,42]. En otro estudio en el que no se evaluó la profilaxis de la hemorragia, la terapia anticoagulante se asoció significativamente con un mayor riesgo de sangrado [41].

La gravedad de los sangrados se encontró similar en pacientes con y sin anticoagulante en el momento de la hemorragia [42]. El análisis multivariante mostró un impacto favorable de la terapia anticoagulante en la supervivencia con una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad en uno de los estudios [99], y una disminución no significativa en otro [41]. La extrapolación de estos datos recogidos entre 1983-1998 [83], 1973-2005 [84] y de 1985 a 2009 [41] requiere precaución.

Prevención de las complicaciones de la OEHVP

En la mayoría de los estudios disponibles, el tratamiento para la hipertensión portal se realizó de acuerdo a las recomendaciones en los pacientes cirróticos. Datos hemodinámicos de animales con hipertensión portal prehepática [109] y pacientes con hipertensión portal no cirrótica [110] indican efectos beneficiosos del tratamiento con betabloqueantes adrenérgicos no selectivos sobre la hemodinámica esplácnica. Los efectos nocivos teóricos de estos betabloqueantes en pacientes con trombosis extendida que provocan dolor abdominal o isquemia intestinal, no se probaron. De acuerdo con el

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la hipertensión portal idiopática no cirrótica.*

1) Signos clínicos de hipertensión portal (cualquiera de los siguientes**) - Esplenomegalia/hiperesplenismo - Varices esofágicas - Ascitis (no maligna) - Aumento mínimo del gradiente de presión venosa hepático - Colaterales portovenosas
2) Exclusión de la cirrosis en la biopsia hepática
3) Exclusión de enfermedad hepática crónica causante de cirrosis o hipertensión portal no cirrótica† - Hepatitis crónica viral B/C - Esteatohepatitis no alcohólica/ esteatohepatitis alcohólica - Hepatitis autoinmune - Hemocromatosis hereditaria - Enfermedad de Wilson - Cirrosis biliar primaria
4) Exclusión de otras condiciones causantes de hipertensión portal no cirrótica - Fibrosis congénita - Sarcoidosis - Esquistosomiasis
5) Vena hepática portal visible (ecografía Doppler o TC)

*Todos los criterios deben ser analizados para diagnosticar HPNCI. **La esplenomegalia debe estar acompañada de signos adicionales de hipertensión portal para completar este criterio. †La enfermedad hepática crónica debe ser excluida dado que la fibrosis severa puede estar infraestudiada en la biopsia hepática.

análisis multivariante, el bloqueo beta adrenérgico disminuye el riesgo de hemorragias en pacientes con varices grandes [42], y mejora la supervivencia en pacientes con obstrucción portomesenterica crónica [99]. La escleroterapia reduce la incidencia de hemorragias en pacientes no tratados previamente. Según un ensayo controlado aleatorizado a corto plazo, realizado en niños, la ligadura endoscópica con banda es superior a la escleroterapia [111]. En los niños, la combinación de la ligadura y la escleroterapia proporciona una ventaja mínima respecto a la realización de una sola técnica por separado. En adultos, durante dos años de seguimiento, no hubo diferencia en la tasa de recurrencia de sangrado entre el tratamiento con propranolol o con ligadura con banda en pacientes con hipertensión portal no cirrótica (incluyendo la mayoría de pacientes con OEHPV) [112]. En este último estudio, ninguno de los pacientes recibió anticoagulación. La tasa de resangrado fue alrededor del 20% a los dos años.

En pacientes seleccionados, se observó bajas tasas de mortalidad y de nuevas hemorragias al realizarse una derivación portosistémica quirúrgica utilizando la vena mesentérica superior o vena esplénica [113]. Sin embargo, la proporción de pacientes en los que estas derivaciones son factibles sigue siendo incierta. Los resultados del TIPS en pacientes sin cirrosis o cáncer son todavía muy limitados. Mientras que la inserción de TIPS cubiertos parece ser factible cuando las venas portales intrahepáticas son visibles, los resultados están disponibles sólo a un corto plazo de seguimiento (media de 18 meses) [114]. La encefalopatía parece ocurrir en una tasa similar a la de los pacientes cirróticos.

En niños con venas mesentérica superior y porta izquierda permeables, puede realizarse una derivación entre estas dos venas (lo que se conoce como shunt meso-Rex). La viabili-

dad y permeabilidad a largo plazo parece ser alta. El sangrado gastrointestinal se evita eficazmente. Se observó una mejoría en el estado mental y en los niveles de factores de coagulación [115,116]. No hay información en adultos tratados con shunt meso-Rex.

Sólo los pacientes con manifestaciones clínicas de colangiopatía portal deben ser considerados para un tratamiento específico [100]. Las litiasis biliares deben tratarse endoscópicamente. Un riesgo de las maniobras endobiliares es la hemobilia por ruptura de varices intrabiliares, que puede ser masiva. La estenosis biliar asociada a ictericia o litiasis biliares también puede ser tratada por vía endoscópica con la inserción de otro stent. Cuando la vena mesentérica superior o venas esplénicas son permeables se puede considerar una derivación quirúrgica. Debido a la existencia de algún resultado exitoso en la colocación de TIPS, este procedimiento también se puede considerar a pesar de que no se han obtenido resultados más allá de unos pocos meses de seguimiento [114,117].

Resultado general

El resultado general es relativamente bueno en pacientes con TVP extrahepática en ausencia de cirrosis o cáncer. Se han obtenido tasas de supervivencia a cinco años por encima del 70 % en grandes cohortes que abarcan más de los últimos 20 años [40–42,76,99]. No está disponible la comparación con la población general.

Recomendaciones:

1. Considerar el diagnóstico de obstrucción extrahepática venosa portal (OEHPV) en cualquier paciente con características de hipertensión portal, hiperesplenismo o dolor abdominal, o trastorno del tracto biliar (A1)
2. Considerar cribado de OEHPV en pacientes con enfermedad mieloproliferativa y síndrome antifosfolípido (B2)
3. Utilizar ecografía Doppler como técnica de elección para el diagnóstico de OEHPV. Utilizar TC para la confirmación diagnóstica y evaluación de la extensión (A1)
4. Descartar cirrosis o venopatía ocluyente portal subyacente siempre que las pruebas hepáticas sean normales, exista enfermedad hepática crónica, el hígado sea dismórfico, o los resultados de la elastografía sean anormales (C1)
5. Realizar colangiografía por RM en pacientes con colestasis persistente o anomalías en el tracto biliar sugerentes de biliopatía portal (B2)
6. Abordar la hipertensión portal según las guías elaboradas para la cirrosis (B1)
7. Una vez implantada la profilaxis para el sangrado gastrointestinal:
 - a. Tratar las condiciones protrombóticas subyacentes según las guías correspondientes (B1)
 - b. Considerar anticoagulación crónica en pacientes con condiciones protrombóticas importantes, o historia de isquemia intestinal o trombosis recurrente (B2)
 - c. Anticoagulación a largo plazo los casos de NMP subyacente (B1)

Hipertensión portal idiopática no cirrótica

Introducción

Existen muchas alteraciones asociadas con la hipertensión portal intrahepática no cirrótica, tales como enfermedades infiltrativas, neoplasias vasculares, la esquistosomiasis, la fibrosis hepática congénita y la sarcoidosis [118]. El diagnóstico de la hipertensión portal no cirrótica idiopática (HPNCI) puede hacerse si se han excluido todas estas alteraciones y, en consecuencia no se ha identificado ninguna enfermedad hepática clara (Tabla 3). La nomenclatura de esta condición es ambigua y ha sido referida como esclerosis hepatoportal, fibrosis portal no cirrótica, hipertensión portal idiopática, cirrosis septal parcial o hiperplasia nodular regenerativa [119]. Es requisito esencial llegar a un acuerdo sobre la nomenclatura. Ya que el enfoque de la actual guía se centra en la enfermedad hepática vascular, limitaremos nuestras recomendaciones a la HPNCI, que se cree que es causada en gran medida por una obstrucción vascular del parénquima, mientras que otras formas de hipertensión portal intrahepática no cirrótica se asocian a un gran grupo de enfermedades hepáticas diferenciadas y, presumiblemente, presentan menos etiología vascular [118]. La trombofilia, los trastornos inmunológicos, medicación específica (por ejemplo, azatioprina y didanosina) y las infecciones (como la infección por el VIH) se han identificado como las principales causas potenciales para una obliteración de la vena porta [120,121]. Se ha documentado una prevalencia del 40% de trombofilia en pacientes occidentales con HPNCI [120].

Presentación clínica

La presentación clínica depende de los patrones de referencia y del especialista médico que hace el diagnóstico (por ejemplo, hepatólogo vs. hematólogo). En muchos estudios de la India la mayoría de los pacientes presentan una hemorragia gastrointestinal relacionada con la hipertensión portal. Esto es más común a causa de varices esofágicas, aunque las varices gástricas y la gastropatía portal hipertensiva pueden aparecer minoritariamente. Comúnmente, y más a menudo que en otras causas de hipertensión portal (como por ejemplo, cirrosis hepática y TVP), en pacientes con HPNCI se observa el bazo agrandado [120,122]. El diagnóstico inicial, se presenta principalmente con una función hepática normal [120–122]. Sólo una minoría presenta una función hepática alterada, sobre todo en el contexto de condiciones intercurrentes. La presencia de ascitis podría estar asociada a una baja supervivencia [121]. La encefalopatía hepática se ha observado en raras ocasiones, pero puede aparecer a causa de una derivación portosistémica masiva [123].

Diagnóstico

El diagnóstico de HPNCI sigue siendo un reto ya que no existe ninguna prueba considerada como el Gold standard. Los pacientes con HPNCI suelen clasificarse radiológicamente de manera errónea como cirróticos, debido a que la ecografía abdominal muestra nodularidad en la superficie del hígado y engrosamiento de las paredes de la vena

porta en combinación con signos de hipertensión portal [120,121]. Una clave para el correcto diagnóstico no invasivo de HPNCI podría ser la baja medida de rigidez hepática mediante la técnica de elastografía transitoria (< 12 kPa) [108,124]. Un estudio reciente demostró el uso del análisis metabólico como una herramienta potencial para el diagnóstico de HPNCI [125].

Con el fin de excluir la fibrosis o cirrosis grave, la histología hepática sigue siendo esencial en el diagnóstico de HPNCI. El examen macroscópico a menudo revela trombos organizados en las grandes ramas de la vena porta, la nodularidad de la superficie del hígado y un hígado dismórfico [126]. Sin embargo, ya que todas estas entidades comparten características histopatológicas (lesiones vasculares obliterantes), se ha sugerido que la HPNCI se puede ver como una sola entidad diferenciada con varios aspectos patológicos, en lugar de diferentes entidades clinicopatológicas [118]. Las características histológicas más frecuentes observadas en los pacientes HPNCI son la flebosclerosis, la regeneración nodular, la dilatación sinusoidal, la derivación de vasos portales y la fibrosis perinusoidal [120,121,127]. La flebosclerosis se considera generalmente como la lesión primaria en el desarrollo de los cambios hemodinámicos intrahepáticos [128]. Potencialmente, esta obliteración de las vénulas portales resulta en una circulación intrahepática perturbada y consecuentemente en una remodelación del parénquima (regeneración nodular). Con el fin de demostrar la presencia de estas lesiones, se necesita gran cantidad de muestra hepática que contenga suficientes tractos portales (una muestra transyugular a menudo no es suficiente).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de THH – Clasificación ecográfica de las MVs.

THH –Criterios Curaçao	Descripción
Epistaxis	Espontánea y recurrente
Telangiectasias	Múltiples, en zonas características: labios, cavidad oral, dedos, nariz
Lesión visceral	Telangiectasia gastrointestinal, malformación arterio-venosa pulmonar, hepática, cerebral o espinal
Historia familiar	Familiar de primer grado con THH según estos criterios
MV's hepáticas en THH-Clasificación Doppler	
0+	- Diámetro arteria hepática >5 <6 mm, y/o - Velocidad de flujo máxima >80 cm/sec, y/o - Índice de resistencia <0.55, y/o - Hipervascularización periférica hepática
1	- Dilatación AH, solo extrahepática >6 mm, y - VFM >80 cm/sec, y/o - IR <0.55
2	- Dilatación AH, extra- e intrahepática, VFM >80 cm/segundo - Asociación posible a un flujo anormal de las venas hepática y/o portal
3	- Cambios complejos en la arteria hepática y sus ramas, con alteración marcada del flujo - Flujo anormal de la vena hepática y/o portal
4	Descompensación de la derivación arteriovenosa con: - Dilatación de la vena hepática y/o portal - Alteración marcada del flujo tanto en arteria/s como en vena/s

Sin embargo, una muestra apta puede mostrar una histología hepática normal en los pacientes con HPNCI.

Historia natural

La mortalidad por hemorragia de las varices en los pacientes con HPNCI es significativamente inferior a la observada en pacientes cirróticos, probablemente a causa de una función hepática conservada [118]. En comparación con los pacientes con cirrosis se ha observado una mayor incidencia de TVP [120,121,129]. Iniciar la terapia anticoagulante de manera temprana conduce a una recanalización en el 54 % de los pacientes [129]. Una minoría de los pacientes desarrollan insuficiencia hepática con el tiempo, y podrían incluso necesitar un trasplante hepático [121,123]. El resultado desfavorable puede estar influenciado por un factor precipitante o una causa adicional al daño hepático [120]. El deterioro de la función hepática y la ascitis en estos pacientes puede explicarse posiblemente por una reducción en el flujo portal y, posteriormente, por la atrofia del parénquima hepático periférico. A pesar de la baja mortalidad relacionada con la enfermedad hepática, la supervivencia global en pacientes con HPNCI es más baja que lo habitual debido a la elevada mortalidad relacionada con los trastornos asociados [121].

Tratamiento

Tratamiento y profilaxis del sangrado de varices gastrointestinales

Los datos sobre el manejo o la profilaxis de la hemorragia por varices y la HPNCI escasean [118]. El tratamiento endoscópico ha resultado ser eficaz en el control de la hemorragia aguda de las varices en el 95% de los pacientes HPNCI [130]. No hay datos todavía publicados respecto a la realización de ligaduras endoscópicas con banda en estos pacientes. Sin embargo, considerando la superioridad de la ligadura en pacientes con cirrosis u OEHVP, la aplicación de este tratamiento es preferible también en pacientes con HPNCI y varices. En hemorragias no controladas, se debe considerar la derivación portal sistémica mediante la inserción de TIPS. Aunque existe en la literatura india la derivación quirúrgica de emergencia, esto no está actualmente considerado ser superior a la TIPS, que es menos invasiva. Las complicaciones de la derivación portosistémica tales como la encefalopatía hepática son raras debido en la mayoría de los pacientes se conserva la función hepática [121]. El tratamiento endoscópico ha demostrado reducir el riesgo de resangrado en estos pacientes [131]. Se carece de información sobre la eficacia de los betabloqueantes no selectivos en el marco de la HPNCI, sin embargo, en consonancia a los buenos resultados de la profilaxis de sangrado en el entorno de la cirrosis se recomienda utilizar el mismo enfoque en estos pacientes.

Anticoagulación

La anticoagulación ha sido propuesta por varios investigadores para evitar la progresión de la enfermedad y mantener la permeabilidad portal [120,132]. Sin embargo, considerando el hecho de que el sangrado gastrointestinal es

la complicación principal y el papel de la trombofilia en la patogénesis es incierta, este tratamiento todavía se discute y no puede generalizarse. La anticoagulación sólo puede ser considerada en pacientes con HPNCI que desarrollan TVP con claras condiciones protrombóticas subyacentes.

Trasplante hepático

Algunos artículos describen el trasplante hepático en el contexto de HPNCI [120,121,123]. Las indicaciones de trasplante hepático son las complicaciones no controladas relacionadas con la hipertensión portal y la insuficiencia hepática progresiva.

Transplante hepático

Vários relatórios descrevem o transplante hepático no cenário da HPINC [120,121,123]. As indicações para o transplante hepático são complicações incontroláveis relacionadas com a hipertensão portal e insuficiência hepática progressiva.

Recomendaciones:

1. Considerar el diagnóstico de HPNCI en cualquier paciente con hipertensión portal particularmente cuando no existe otra causa de enfermedad hepática (B1)
2. El diagnóstico de HPNCI requiere la exclusión de la cirrosis y otras causas no cirróticas de hipertensión portal (B1)
3. Realizar biopsia hepática para el diagnóstico de HPNCI (A1)
4. Abordar la hipertensión portal según las guías elaboradas para la cirrosis (B1)
5. Evaluar, al menos cada 6 meses la posible aparición de TVP (B1)
6. Considerar el trasplante hepático en HPNCI que desarrollen fallo hepático, o complicaciones no controladas de la hipertensión portal (B1)

Malformaciones vasculares hepáticas en la telangiectasia hemorrágica hereditaria

Definición

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), o enfermedad de Rendu-Osler Weber, es un trastorno genético con herencia autosómica dominante, caracterizada por telangiectasias cutáneas, mucosas y viscerales generalizadas y afecta a 1-2 / 10.000 personas de la población general [133]. La presentación clínica de la THH varía ampliamente en función del número, tipo y localización de las telangiectasias o malformaciones vasculares mayores (MV). Los criterios clínicos para el diagnóstico de THH, conocidos como los criterios de Curaçao, se han establecido por un panel de expertos (Tabla 4): el diagnóstico de la THH es seguro con los tres criterios, probable con el cumplimiento de dos, y poco probable con uno o ningún criterio [134]. La mayoría de los pacientes tienen mutaciones en uno de los dos genes relacionados con la enfermedad: endoglin (ENG, en el cromosoma 9, THH1) y receptor de la activina A tipo II-1 (ACVRL1, en el cromosoma 12, HHT2), ambos involucrados en las mutaciones de la vía TGF- β en el gen SMAD4 y que

pueden causar un síndrome poco frecuente que combina la poliposis juvenil y la THH; recientemente se han encontrado otros genes implicados en el cromosoma 5 y 7 [133]. La realización de las pruebas genéticas se realizará en base a la clínica.

MVs hepáticas en la THH

Las MVs hepáticas se encuentran en un 44-74 % de los sujetos afectados por THH [135,136], lo que implica una prevalencia en la población general (sin THH) que varía entre 1/7000 a 1/12.500. La prevalencia de las MVs hepáticas depende sustancialmente del genotipo de THH, con una mayor frecuencia de MVs hepáticas en el genotipo THH2 que en THH1 [137,138]. La penetrancia genética de la mayoría de las características clínicas de la THH depende de la edad del paciente, con una edad media en los pacientes que presentan MVs hepáticas de 52 años [139]. Los datos preliminares mostraron un fuerte y significativo predominio de MVs hepáticas en mujeres THH, tanto para lesiones asintomáticas como sintomáticas, con una relación hombre/mujer que osciló de 1:2 a 1:4,5. Por lo tanto, la expresión de THH en el hígado es dependiente del sexo del paciente [135,137].

Patogénesis

Las MVs hepáticas son exclusivas de la THH y afectan al hígado de forma difusa evolucionando en un continuo que va desde pequeñas telangiectasias a grandes malformaciones arteriovenosas. El 21% de los pacientes muestran un aumento del tamaño del hígado y de la complejidad de las MVs durante de una mediana de seguimiento de 44 meses [135].

Tres tipos diferentes y, a menudo concomitantes, de comunicación vascular intrahepática (arteria hepática a la vena porta, arteria hepática a la vena hepática y/o vena porta a la vena hepática) pueden conducir a diferentes, pero posiblemente coexistentes, características clínicas: insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco alto (ICAG), hipertensión portal (HP), encefalopatía, isquemia biliar, e isquemia mesentérica, siendo los dos últimos debido a un flujo de sangre robado a través de la derivación arteriovenosa. Una perfusión anormal también puede implicar una actividad hepatocelular regenerativa, ya sea difusa o parcial, dando lugar a la hiperplasia nodular focal (HNF), que es unas 100 veces más prevalente en pacientes con THH que en la población general, o a una hiperplasia nodular regenerativa [140–143].

Presentaciones clínicas

En estudios transversales, sólo el 8% de los pacientes con MVs hepáticas se presentaron sintomáticos [136,139]. Un reciente estudio de cohortes con una mediana de seguimiento de 44 meses mostró que la morbilidad y mortalidad relacionada con las MVs hepáticas se produjo en un 25% y 5% de los pacientes, respectivamente, con tasas de incidencia de complicaciones y muerte 3,6 y 1,1 por 100 personas-año, respectivamente. El resultado clínico de las MVs hepáticas se correlaciona con la gravedad [135].

ICAG representa la complicación más predominante de la THH [142,143], pero la HP complicada se produce en un grado comparable a la de ICAG (1.4 y 1.2, respectivamente, por cada 100 personas-año); ICAG y la HP complicada representan cada una aproximadamente la mitad de las muertes asociadas a las MVs hepáticas. En los pacientes con sobrecarga cardíaca crónica causada por las MVs se produjo fibrilación auricular con una frecuencia de 1,6 por 100 personas-año, lo que sugiere que esta arritmia en los pacientes con MVs hepáticas no es pura coincidencia y debe abordarse con especial precaución [135].

La HP debida a derivaciones arterioportales puede manifestarse con hemorragias severas y recurrentes de las varices; sin embargo, tanto en una serie de casos como en un estudio de cohortes se mostró que las hemorragias gastrointestinales en pacientes con VMs hepáticas fueron más frecuentes por telangiectasias gastrointestinales que por varices [135,140].

La colestasis anictérica se observa en un tercio de los pacientes con MVs hepáticas [135]; su grado generalmente se correlaciona con la gravedad de las malformaciones vasculares.

Presentaciones menos frecuentes de VMs hepáticas en THH son la encefalopatía, la angina mesentérica o la colangiopatía isquémica con necrosis potencial del hígado [135,140,142–145].

Diagnóstico

Se recomienda la detección de las MVs hepáticas con ecografía Doppler en individuos asintomáticos con sospecha o certeza de THH ya que un diagnóstico correcto puede ayudar a aclarar el diagnóstico de THH y mejorar el manejo del paciente [142,143].

El diagnóstico de la afectación hepática en THH requiere resultados de laboratorio y métodos de imagen sensibles como la ecografía Doppler o TC abdominal [136,139]. La ecografía Doppler se ha propuesto como primera opción para la evaluación de las MVs hepáticas teniendo en cuenta su seguridad, tolerabilidad, bajo coste, precisión para la detección [139,146] y buena reproducibilidad interobservador [147]. Por otra parte, la ecografía Doppler es la única técnica de imagen que puede dar un grado de severidad (de 0,5 a 4) (Tabla 4) de las MVs hepáticas que se correlaciona con el resultado clínico y permite un manejo y seguimiento del paciente a medida [135].

La evaluación ecocardiográfica de la función y morfología cardíaca, particularmente el índice cardíaco y la presión arterial sistólica pulmonar, da una estimación no invasiva del impacto hemodinámico de las MVs hepáticas [148].

Puede ser necesaria una prueba adicional (ya sea una o una combinación de las siguientes: endoscopia digestiva, TC, RM, angiografía, cateterismo cardíaco, medida de la presión portal con gradiente de presión venosa hepática) en función de la presencia de lesiones focales hepáticas o de la gravedad de MVs hepáticas y su impacto hemodinámico.

La caracterización de una masa hepática en el contexto de THH puede hacerse de forma no invasiva mediante la eva-

luación epidemiológica (concretamente por la alta prevalencia de HFN en THH), los datos clínicos y de laboratorio (incluyendo marcadores tumorales serológicos, de la hepatitis B y de la C), así como por imágenes (por lo menos dos exámenes - ecografía Doppler, RM o TC - que muestren hallazgos sugestivos). La biopsia hepática por lo tanto no es necesaria y debe ser considerada como arriesgada en cualquier paciente con THH o su sospecha, teniendo en cuenta la alta prevalencia de MVs hepáticas en THH [142,143].

Las MVs hepáticas difusas son exclusivas de THH y por tanto, su presencia siempre debe conducir a la búsqueda de criterios diagnósticos de THH. Otros síndromes menos frecuentes, como el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, puede asociarse a MVs hepáticas La HFN múltiple, o, en menor medida, las metástasis hipervasculares pueden causar el agrandamiento de la arteria hepática. La asociación de los hallazgos de la historia, la clínica y las imágenes junto con la ausencia de otros criterios para THH ayudará al diagnóstico correcto.

Tratamiento

En la actualidad, no se recomienda un tratamiento para las MVs hepáticas asintomáticas. Pacientes con MVs hepáticas sintomáticas requieren un tratamiento médico intensivo, ya sea para la ICAG (restricción de sal, diuréticos, betabloqueantes, digoxina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, agentes antiarrítmicos, cardioversión y ablación con catéter por radiofrecuencia), o para las complicaciones de la HP y la encefalopatía (como se recomienda en pacientes cirróticos), o para la colangitis (con antibióticos) [142,143]. El tratamiento de soporte también es importante en estos pacientes, ya sea mediante transfusiones de sangre o con la administración de hierro para la anemia y el tratamiento del foco del sangrado (ya sea epistaxis o hemorragia gastrointestinal) en pacientes con sangrado activo.

Tabla 5. Causas principales del síndrome de obstrucción sinusoidal.

• Actinomicina D
• Azatioprina
• Busulfan
• Carmustina
• Arabinosido de citosina
• Ciclofosfamida
• Dacarbazina
• Gemtuzumab-ozogamicina
• Melfalan
• Mercaptopurina
• Mitomicina
• Oxaliplatino
• Alcaloides pirrolizidínicos
• Uretano
• Terbinafina
• Hierbas tradicionales
• 6-mercaptopurina
• 6-tioguanina
• Post-trasplante de médula ósea
• Irradiación generalizada
• Irradiación (a altas dosis)
• Transfusión de plaquetas con ABO-incompatible

Cabe señalar que el 63% de los pacientes muestran una respuesta completa, y otro 21% una respuesta parcial al tratamiento de las MVs hepáticas complicadas [135]. Esta alta tasa de respuesta refuerza la importancia de un enfoque intensivo en las MVs hepáticas sintomáticas y un planteamiento prudente de terapias mayores.

Para los pacientes que no responden a una terapia médica intensiva inicial, podrían ser considerados los tratamientos invasivos, incluyendo la embolización transarterial de las MVs hepáticas o el TOH. Existe escasa literatura que sugiere que la respuesta a los tratamientos intensivos debe ser evaluada dentro de los 6 a 12 meses [135].

La embolización periférica por etapas de las MVs hepáticas parece el tratamiento transarterial más eficaz y reproducible [149]. ICAG ha sido la principal indicación para este tratamiento. Sin embargo, una morbilidad significativa y un 10% de complicaciones fatales, junto con su papel paliativo, sugieren precaución en su uso, por lo que sólo podrá proponerse a pacientes con MVs hepáticas gravemente sintomáticas no susceptibles a ser trasplantados [142,143].

El TOH representa la única opción de curación definitiva para MVs hepáticas en la THH, y está indicado para la necrosis isquémica biliar, la ICAG intratable y la HP complicada [142,143]. La mortalidad post-TOH en THH es del 7-10%, con una supervivencia a largo plazo que oscila entre el 82 y el 92% [144,145].

Se deberá realizar un cateterismo cardíaco derecho en aquellos pacientes con THH que estén siendo evaluados para TOH, para excluir una posible hipertensión pulmonar severa: el TOH se podrá realizar en aquellos pacientes con THH con resistencia vascular pulmonar <240 dinas cm seg-5 [142].

Bevacizumab, un inhibidor de la angiogénesis, ha demostrado la capacidad de reducir el índice cardíaco en 24 pacientes con MVs hepáticas severas y alto gasto cardíaco, con respuesta completa y parcial en el 12% y el 70%, respectivamente [150]. Sin embargo, existen algunos aspectos críticos que deben valorarse con cuidado respecto al uso de bevacizumab; como es, su eficacia impredecible y toxicidad no despreciable, la revascularización tras la retirada del fármaco, y los problemas relacionados con los fenómenos dependientes de la angiogénesis tales como la curación de heridas y anastomosis, que podrían ser críticos en los pacientes que requieren un TOH emergencia.

El subgrupo de pacientes con MVs hepáticas severas de grado 4, con alto riesgo de obtener un mal resultado, podría ser el objetivo de los tratamientos profilácticos. En el caso de sobrecarga cardíaca, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o el carvedilol podrían utilizarse para prevenir la remodelación cardíaca, mientras que para la HP, se podría utilizar betabloqueantes para prevenir la hemorragia gastrointestinal ya sea de varices o de telangiectasias gastrointestinales [135].

Recomendaciones:

1. Considerar THH en sujetos con MVs hepáticas difusas, complicadas o no (A2)
2. La investigación de MVs hepáticas ha de ser completa:
 - En pacientes THH con síntomas/signos sugestivos de MVs hepáticas complicadas (Insuficiencia Cardíaca de Alto Gasto, ascitis, sangrado gastrointestinal, colangitis, encefalopatía y angina mesentérica) (A1)
 - En todos los pacientes con riesgo de THH, ya que el diagnóstico de MVs hepáticas y su estadiaje ofrece ventajas en el manejo y seguimiento (A2)
3. Ecografía Doppler es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico de MVs hepáticas y su. Cuando no haya un experto en Doppler, el TC multifase es una alternativa disponible (A1)
4. Valora una evaluación ecocardiográfica inicial y de seguimiento, en pacientes con MVs hepáticas, particularmente si son severas (grado 3-4), para monitorizar su impacto hemodinámico (B2)
5. Biopsia hepática:
 - a. No es necesaria para el diagnóstico de MVs hepáticas en THH (A1)
 - b. Si se necesita por otras razones, en un paciente con THH conocida o sospecha, considerar el alto riesgo de sangrado por vía transcapsular percutánea (A1)
6. Valorar primero Hiperplasia Nodular Focal en el paciente THH con masa(s) hepáticas, y usar técnica de imagen con contraste no invasiva para confirmar el diagnóstico (B1)
7. Consulta con el equipo médico experto en THH antes de tomar cualquier decisión sobre el tratamiento de MVs hepáticas, y especialmente, del TOH (A1)
8. Considera terapias invasivas solo en los pacientes THH que hayan fallado al tratamiento médico intensivo. Consulta con el cardiólogo para la evaluación y tratamiento de la ICAG antes de considerar la terapia invasiva (B1)
9. Considera la embolización transarterial de las MVs hepáticas como un procedimiento paliativo, transitorio y arriesgado, para ser discutido en los pacientes con ICAG o angina mesentérica no candidatos a TOH. Considerar la colangiografía una contraindicación de la embolización transarterial (B2)
10. Considerar TOH como única terapia curativa de las MVs hepáticas, en ICAG o PH intratable, y, de manera urgente, en isquemia necrotizante del conducto biliar (B1)

Síndrome de obstrucción sinusoidal – enfermedad venooclusiva del hígado

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS, anteriormente denominado enfermedad venooclusiva del hígado o EVOH), se caracteriza morfológicamente por una pérdida de la integridad de la pared sinusoidal. Las células endoteliales sinusoidales comienzan a dañarse y desprenderse de la pared (denudación endotelial), seguido de una embolización de células y el desprendimiento hacia las zonas centrales de los lóbulos hepáticos, y una posterior obstrucción congestiva sinusoidal por el bloqueo de las venas hepáticas. Según el nivel de la obstrucción, se pueden presentar diversos grados de necrosis hepatocelular centrolobulillar. El SOS también puede estar asociado con una o más de otras lesiones tales como fibrosis perisinusoidal y endovenular centrolobulillar, peliosis e hiperplasia nodular regenerativa (HNR).

El SOS es una complicación hepática bien establecida de los

regímenes mieloablativos utilizados en el contexto del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Un gran número de fármacos y toxinas se han asociado con el SOS incluyendo varios agentes quimioterapéuticos utilizados en la adyuvancia o neoadyuvancia del tratamiento de tumores sólidos, o inmunosupresores utilizados durante el trasplante de órganos o enfermedades inflamatorias intestinales. La irradiación corporal total o hepática y la transfusión de plaquetas con plasma de grupo ABO incompatible representan otras de las condiciones asociadas documentadas (Tabla 5). El SOS puede provocar una morbi-mortalidad significativa en todos estos escenarios [54,151]. La patogénesis de SOS todavía no es concluyente. El establecimiento de un modelo en rata de administración por gavage de monocrotalina (alcaloide de pirrolizidina) condujo a una mejor comprensión de la patogénesis del SOS, tanto a nivel morfológico como bioquímico [152].

Incidencia

Muchos de los estudios se han basado en criterios clínicos cuya especificidad y sensibilidad puede variar mucho según el contexto. La incidencia del SOS difiere considerablemente según los factores de riesgo del paciente, el tipo de régimen de medicamentos, el número de ciclos de quimioterapia, la diversidad en la clínica o en los criterios diagnósticos histológicos.

La incidencia del SOS en los pacientes con TPH ha disminuido del 50 % [153] al 14% [154], actual, y también en el trasplante de tumores sólidos. Esta disminución de la incidencia se ha atribuido al desarrollo de la terapia profiláctica, la supresión de los regímenes que contengan ciclofosfamida, la irradiación a dosis más bajas en TPH, y la disminución del uso de azatioprina en el trasplante de órganos sólidos. No obstante, pueden ser responsables del SOS otros fármacos y situaciones (Tabla 5). La incidencia en estos casos está menos consolidada.

Manifestaciones clínicas y resultados

Los signos y síntomas típicos son; aumento de peso debido a la retención de líquidos con o sin ascitis, hepatomegalia dolorosa e ictericia [155]. Sin embargo la presentación clínica puede variar desde la ausencia de síntomas a rasgos de HP y fallo multiorgánico grave que puede conducir a la muerte.

En el contexto del TPH, la aparición clínica ocurre generalmente en los primeros 20 días en el SOS causado por ciclofosfamida, y más tarde si se han usado otros regímenes. Según la gravedad de la evolución clínica, el SOS se puede subdividir en tres formas: SOS leve (enfermedad autolimitada que no requiere tratamiento); SOS moderado (la resolución de la enfermedad en cambio requiere tratamiento particular para la retención de líquidos); y SOS grave (enfermedad no se resuelve después de 100 días a pesar del tratamiento, pudiendo conducir a la muerte). Los principales factores de mal pronóstico (la mayoría validados para el SOS relacionado con ciclofosfamida), son la presencia de niveles elevados de bilirrubina sérica y el aumento de peso. Otros factores pueden ser el aumento de la enzima aminotransferasa, un alto gradiente de presión venosa hepática, fallo renal y multiorgánico. La causa de muerte más frecuente es el fallo renal, cardiopulmonar o hepático. La tasa de mortalidad a los 100 días es del 9% en los casos leves y cerca del 100% en los pacientes con clínica de SOS grave.

Tabla 6. Diagnóstico diferencial principal del síndrome de obstrucción sinusoidal.

• Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH)
• Infecciones hepáticas (virus, hongos)
• Sepsis asociada a colestasis
• Otros fármacos que inducen enfermedades hepáticas
• Enfermedades cardíacas
• Otras causas de ascitis
• Nutrición parenteral
• Hemólisis
• Insuficiencia renal

En el contexto de un régimen de quimioterapia con oxaliplatino (utilizado para disminuir el estadio en pacientes con metástasis hepáticas colorrectales (MHCR) antes de la resección hepática quirúrgica), el SOS se asocia con una disminución en la imagen de las metástasis hepáticas [155], un aumento del sangrado durante la cirugía [156], y un fallo hepático después de la intervención o un retraso en la regeneración hepática [157,158].

Se desconoce el plazo de tiempo de regresión del SOS y sus lesiones asociadas (como fibrosis centrolobulillar e HNR). El SOS y la HNR persistieron histológicamente durante la realización de dos hepatectomías para el tratamiento de las MHCR (donde la dos cirugías se llevaron a cabo en un intervalo de 4 a 7 semanas sin quimioterapia aplicada durante este periodo) [159], como en varios casos en los que los pacientes se sometieron a cirugía reiterativa debido a una recurrencia con intervalos de varios meses. La HP, evaluada por el tamaño del bazo, mejoró sólo a partir de 1 a 3 años después de la finalización con oxaliplatino [160]. Cabe destacar que en varios casos se observó la persistencia o progresión de la lesión histológica y de los signos de HP.

A pesar de un inicio aparentemente indolente, las complicaciones del SOS pueden aparecer de manera diferida. En el síndrome del aceite tóxico (o enfermedad de la colza), la HP apareció 2,5 años después de haber consumido el aceite, al igual que con la azatioprina y la 6-tioguanina, donde las lesiones sinusoidales perduran en la biopsia y se vuelven sintomáticas después de un tiempo.

Diagnóstico

Actualmente, la ausencia de signos clínicos específicos o herramientas serológicas de diagnóstico hace que el reconocimiento del SOS sea un reto. El diagnóstico se basa esencialmente en un alto índice de sospecha clínica, después de la exclusión de otras causas potenciales similares (Tabla 6), resultando en varios niveles de precisión diagnóstica (hasta un 20 % de los pacientes no pueden ser clínicamente diagnosticada con certeza) y los posibles riesgos de error. Las características clínicas de diagnóstico se han formalizado en los criterios de Seattle o Baltimore; su sensibilidad y especificidad no han sido bien definidas y no se ha evaluado su uso en los diferentes tipos de SOS según etiología. Según los diferentes regímenes, varía el retraso en la aparición clínica del SOS una vez iniciada la terapia y puede que no aparezcan algunas de las características.

Un aumento de la bilirrubina sérica es un marcador sensible pero no específico del SOS. Se han propuesto otros marcadores, como el nivel de procolágeno en suero, el inhibidor del activador del plasminógeno-1, un recuento de plaquetas inferior

a 167.000 / μ l, o una alta puntuación en las escalas APRI o 4 - FIB, pero todavía no han sido validados de forma independiente [161].

En imágenes ecográficas no se observan características concluyentes para un diagnóstico precoz del SOS. La ecografía Doppler puede mostrar signos de HP, y un aumento del tamaño del hígado y del bazo [162-164]. La inversión del flujo en la vena porta y la presencia de flujo monofásico en la vena hepática se han utilizado para diagnosticar el SOS pero estos signos carecen de sensibilidad [165]. El TC no está recomendado debido a la toxicidad de los medios de contraste. La RM puede mostrar las venas hepáticas y un realce de la señal irregular compatible con el diagnóstico histológico de un SOS severo [166-168].

La biopsia hepática transyugular combinada con la medición del gradiente de presión enclavada de la vena hepática es de gran ayuda para confirmar el diagnóstico [169,170,170]. Independientemente de su causa, el SOS tiene características patológicas similares [171]. Según el nivel de obstrucción, se pueden presentar diversos grados de necrosis hepatocelular centrolobulillar. El SOS también puede estar asociado a la presencia de fibrosis perisinusoidal centrolobulillar y endovenular, a la peliosis y a la HNR [172]. Excepto la peliosis, todas estas lesiones son morfológicamente distintas a los cambios sinusoidales, aunque parecen estar relacionadas con su gravedad [169,172] o representar las lesiones tardías. La oclusión de las venas centrolobulillares se produce sólo en el 50% de los pacientes con SOS leve o moderado y hasta en el 75% de los pacientes con SOS severo después del TPH [169], y en torno al 50% de los pacientes con SOS relacionado con oxaliplatino [156,171,172]. Es por esto, que se propusieron los términos alternativos de SOS en sustitución al término EVOH. La biopsia percutánea suele estar contraindicada por presencia de trombocitopenia, coagulopatía o ascitis

A pesar de la distribución irregular de las lesiones del SOS, los hallazgos en las biopsias hepáticas han servido para enfocar el tratamiento en el 90% de los pacientes [173,174]. La combinación de la biopsia con la evaluación hemodinámica ayuda en la sensibilidad global. Un gradiente de presión venosa hepática > 10 mmHg tiene una sensibilidad del 52% y una especificidad del 91% con un valor predictivo positivo mayor del 85% para el diagnóstico de SOS en el contexto de TPH. A pesar de las técnicas de imagen avanzadas, la histología sigue siendo en la actualidad el medio óptimo para el diagnóstico de la fibrosis y la HNR. Desde la perspectiva de un patólogo, el diagnóstico de la HNR puede ser un reto y es necesario realizar una tinción de reticulina.

Profilaxis y tratamiento

La identificación de los factores de riesgo es útil para la prevención del SOS [161,175]. Los factores de riesgo incluyen: la enfermedad hepática preexistente, un episodio previo de SOS y el tipo de régimen; y, en el contexto del cáncer sólido (en particular, la metástasis hepática colorrectal), la presencia de niveles anormales en el preoperatorio de gamma-glutamyl transpeptidasa, edad, sexo femenino, tasa de retención a los 15 minutos de verde de indocianina, el número de ciclos de quimioterapia y un corto intervalo entre el final de la quimioterapia y la cirugía de resección hepática. Los polimorfismos del gen de la glutatión S- transferasa (que codifican enzimas catabolizadores

de los fármacos quimioterapéuticos) han sido asociados con un riesgo de SOS [176].

La reducción de la intensidad de los regímenes mieloablativos o la elección de regímenes que llevan a un menor riesgo de SOS contrarrestan con una posible inferior eficacia antitumoral o la aparición de otras complicaciones.

Defibrotida (mezcla de oligodesoxirribonucleótidos de cadena simple extraído del ADN de la mucosa intestinal porcina con múltiples propiedades antitrombóticas, fibrinolíticas y las angiogénicas) ha demostrado un beneficio para la profilaxis del SOS en un estudio aleatorizado en población pediátrica con TPH [177]. Un metaanálisis sobre los efectos de la heparina no mostró ningún efecto positivo [178].

Las indicaciones para el tratamiento del SOS dependen de su severidad clínica. Todavía no existen datos sólidos para dar recomendaciones firmes [179]. El tratamiento del SOS se basa principalmente en el tratamiento de soporte con terapia para la retención de líquidos, la sepsis y el fallo orgánico. El TIPS, la derivación quirúrgica y el trasplante de hígado han sido utilizados fundamentalmente en casos individualizados como terapia de rescate; se necesitan más datos y estudios prospectivos para indicar con seguridad el valor que aporta este tratamiento en el SOS. El trasplante de hígado está sin embargo limitado por la propia enfermedad de base que puede ser en sí misma una contraindicación, debe por tanto proponerse sólo a los pacientes con un pronóstico oncológico favorable o a aquellos no oncológicos.

Recomendaciones:

1. Considerar el diagnóstico del SOS en pacientes con patología hepática y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, quimioterápicos, o inmunosupresión en trasplante de órgano sólido o enfermedad inflamatoria intestinal (**B1**)
2. Considerar SOS en pacientes con aumento de peso con o sin ascitis, hepatomegalia dolorosa e ictericia. Excluir otras causas comunes de estos síntomas como sepsis, toxicidad farmacológica y enfermedad del injerto contra el huésped (**C1**)
3. Pacientes que no cumplen criterios clínicos de SOS o cuando otros diagnósticos han de excluirse, utilizar biopsia hepática transyugular, y evaluación hemodinámica (**C1**)
4. Controlar rutinariamente los factores de riesgo SOS (**B1**)
5. Usar defibrotida en la prevención de SOS en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (**B2**). Otras profilaxis necesitan más investigación
6. Usar medidas de soporte para el tratamiento de complicaciones persistentes de SOS (**B1**)

Cirrosis como condición protrombótica. Obstrucción venosa portal

Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV), habiéndose considerado poco probable en cirrosis, en la actualidad se ha documenta-

do su aparición [180,181] no sólo en el sistema portal, sino también en las extremidades inferiores y en el pulmón. Recientemente, se observó un desequilibrio procoagulante en los pacientes cirróticos probablemente debido al aumento de los niveles de factor VIII (factor procoagulante), combinado con una disminución de los niveles de proteína C (factor anticoagulante) [182]. Estas características son comunes en los pacientes con cirrosis y pueden explicar el mayor riesgo de padecer TEV. Este nuevo concepto hace que el tratamiento con anticoagulantes como la heparina o AVK, habiéndose considerado como contraindicado, sea posible en los pacientes con cirrosis que presentan trombosis.

Incidencia y prevalencia de TVP en cirrosis

La TVP es el evento trombotico más común que ocurre en los pacientes cirróticos, con una prevalencia que varía del 2,1% al 23,3% en las diferentes series publicadas de pacientes candidatos a trasplante que no presentan CHC [183]. En dos estudios de cohortes se describió la incidencia a 1 año del 7,4% y el 11%, respectivamente [184,185]. En la población general, la presencia de cirrosis se asocia con un riesgo relativo de desarrollar TVP no neoplásica de 7,3 [186].

Manifestaciones

La TVP en pacientes cirróticos es a menudo asintomática y se detecta durante el seguimiento mediante una ecografía. En otros casos, la TVP se diagnostica coincidiendo con una descompensación hepática. Se ha observado que la TVP se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de sangrado de las varices, de fallo del control de la hemorragia de manera endoscópica y de resangrado, lo que lleva a un aumento de la mortalidad a la semana 6 (un 36% en TVP vs. un 16% en pacientes sin TVP) [187–189]. En aquellos pacientes con una extensión del trombo hacia la vena mesentérica superior, el riesgo de infarto intestinal y la mortalidad asociada es superior [190]. Englesbe et al. mostro un aumento de la mortalidad en aquellos pacientes cirróticos con TVP oclusiva que estaban en lista para trasplante de hígado, independientemente del trasplante (HR 1,99) [191]. Por otra parte, entre todos los estudios publicados, la presencia de TVP se asoció con un aumento significativo de la mortalidad a 30 días y a 1 año post-trasplante, en comparación con los pacientes sin TVP [183]. Sin embargo, sólo la TVP total representó este aumento de la mortalidad, confirmado también en un estudio a partir de datos registrados [191].

Factores de riesgo

La aparición de una trombosis patológica sucede por una alteración en el equilibrio fisiológico que regula la coagulación y anticoagulación como uno de los componentes de la tríada de Virchow. En los pacientes con cirrosis es probable que la patogénesis de la TVP sea multifactorial. En un estudio, la reducción de la velocidad de flujo portal fue asociada a un mayor riesgo de desarrollar TVP [185]. El posible papel de las alteraciones genéticas trombofílicas se ha investigado en varias cohortes y la anomalía más común asociada a la TVP ha sido la variante del gen de la protrombina G20210A [192,193]. Por

otra parte la aparición de la TVP se ha asociado con la enfermedad hepática más avanzada (Child-Pugh C), en presencia de las complicaciones de la hipertensión portal y la escleroterapia endoscópica previa de las varices esofágicas [183].

Diagnóstico

El diagnóstico de la TVP se hace a menudo durante la ecografía de rutina en pacientes asintomáticos, o una vez se produce un nuevo evento de descompensación hepática. La ecografía Doppler es el método de elección, con una sensibilidad de aproximadamente el 90 % para la TVP total que disminuye a aproximadamente un 50 % para la TVP parcial [183]. El TC o la RM pueden definir mejor la extensión de la TVP hacia los otros vasos espláncnicos. La presencia de una infiltración neoplásica de la vena porta ha demostrado estar asociada a pacientes con CHC subyacente, con altos niveles de alfa-fetoproteína sérica, con un aumento del diámetro de la vena porta, con ensalzamiento del trombo en la fase arterial del TC o ecografía con contraste [194], o con un flujo arterial similar observado en la ecografía Doppler [195].

Tratamiento

Un ensayo controlado aleatorizado reciente ha demostrado que la enoxaparina 4000 UI al día durante 1 año es capaz de prevenir completamente la aparición de TVP, sin aumentar las complicaciones hemorrágicas [196].

La recanalización espontánea completa de la vena porta puede ocurrir, sobre todo cuando la trombosis es parcial [197,198]. Se ha documentado una progresión de la trombosis en un 48% hasta un 70% de los pacientes a los 2 años de seguimiento [197,199]. Los datos sobre la eficacia de la anticoagulación para el tratamiento de TVP provienen de cinco estudios de cohortes [184,199–202] que incluían a 163 pacientes anticoagulados, la mayoría con TVP parcial, con diferentes regímenes (HBPM o AVK). La tasa de repermeabilización varió del 55% al 75%, con un intervalo de tiempo medio de aproximadamente 6 meses. El tiempo entre el diagnóstico de la TVP y el inicio del tratamiento anticoagulante menor a 6 meses, parece ser el factor más importante disponible para poder predecir la respuesta a la anticoagulación [199]. Cuando la anticoagulación se ha detenido poco después de la repermeabilización de la TVP, se ha observado una recurrencia de la trombosis hasta en un 38% de los casos al cabo de unos meses [201]. Esta observación sugiere que la prolongación del tratamiento anticoagulante después de la repermeabilización de la VP puede impedir una nueva trombosis. En general, las complicaciones hemorrágicas se observaron en 9/163 (5%) de los pacientes y se correlacionó con HP en tres de los casos. Un estudio multicéntrico mostró una correlación entre el recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^9 / L$ y el riesgo de sangrado [201].

Tanto el tratamiento con betabloqueantes como la ligadura con banda pueden ser usados para prevenir la hemorragia por varices antes de la anticoagulación. El TIPS ha demostrado ser factible en presencia de TVP, incluso en algunos casos de transformación cavernosa [117,199,203,204]. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la indicación de TIPS no era la TVP per se, sino las complicaciones de la HP.

Por lo tanto, se desconoce la aplicabilidad real del uso de TIPS para tratar la TVP. La oclusión trombótica de las ramas de la vena porta intrahepática obliga al uso de la vía transcutánea con un mayor riesgo de complicaciones asociadas [205,206]. A la espera de los resultados de ensayos controlados aleatorizados, cada institución/unidad hepática debe definir su propio algoritmo de tratamiento de la TVP en la cirrosis, basado en su experiencia, patrón de referencia, etc. Al diseñar el algoritmo se tendrá que tener en cuenta si el paciente es candidato a trasplante hepático, el grado y extensión de la oclusión, las condiciones subyacentes, la historia pasada y la presencia de complicaciones de la HP entre otros.

Recomendaciones:

1. Evaluar la permeabilidad de la vena porta en todos los pacientes con cirrosis en lista de trasplante hepático o potenciales candidatos (**B2**)
2. Siempre evaluar la extensión de la TVP mediante TC o RM (**A1**)
3. En pacientes con CHC subyacente, descartar TVP neoplásico mediante ecografía/TC/RM con contraste o biopsia del trombo (**A1**)
4. Considerar búsqueda de factores genéticos trombofílicos subyacentes en pacientes con TVP y cirrosis (**B2**)
5. La anticoagulación debe comenzarse siempre después de una correcta profilaxis de sangrado gastrointestinal (**A1**)
6. Considerar la anticoagulación a dosis terapéuticas durante al menos 6 meses (**B1**)
7. Considerar anticoagulación crónica en pacientes con trombosis mesentérica venosa superior, con antecedentes de isquemia intestinal o candidatos a trasplante hepático (**C2**)
8. Una vez repermeabilizada la TVP, considerar prolongar la anticoagulación durante algunos meses y hasta el trasplante en los candidatos al mismo (**B2**)
9. En los candidatos a trasplante, que tienen TVP progresiva no respondedora a la anticoagulación, considerar la realización de un TIPS (**B2**)

Manejo de la anticoagulación en pacientes con enfermedad hepática

Heparinas

Antecedentes

Las Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia de The American College of Chest Physicians [207] de TEV agudo [incluyendo la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y la TVE (es decir, mesentérica, portal y trombosis de la vena hepática)] en pacientes sin patología hepática, recomiendan una anticoagulación parenteral inicial. Se recomienda el uso de HBPM o fondaparinux antes que la heparina no fraccionada intravenosa o subcutánea (HNF). Todos estos anticoagulantes requieren la unión a la antitrombina endógena con el fin de ejercer su acción anticoagulante. La heparina no fraccionada tras la unión a la antitrombina

neutraliza tanto el FXa como la trombina, mientras que la HBPM y fondaparinux neutralizan predominantemente el FXa [208]. La heparina no fraccionada se da principalmente como inyección IV y requiere una monitorización del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT). El intervalo terapéutico de la HNF debe de ser 1,5-2,5 veces en el APTT normal. Sin embargo, este intervalo terapéutico es incierto, ya que no ha sido confirmado por estudios clínicos controlados y además depende del reactivo/instrumento utilizado para la prueba (todavía no estandarizada). Los intervalos terapéuticos de 1,5-2,5 APTT corresponden a aproximadamente 0,3 a 0,7 U/mL de anti-Xa. Sin embargo, como con el APTT la normalización de los ensayos de anti-Xa también es difícil de alcanzar, de modo que también la definición del intervalo terapéutico anti-Xa es problemática. Debido a las limitaciones anteriores y otras complicaciones asociadas con su uso (como el riesgo de TIH, osteoporosis, etc.), la heparina no fraccionada se ha sustituido gradualmente por HBPM, a pesar de que se puede invertir rápidamente por protamina sulfato.

HBPM se administra por vía subcutánea una o dos veces al día a dosis fija para la tromboprolifaxis y en una dosis ajustada al peso para fines terapéuticos. Generalmente no se requiere un control de laboratorio, pero se ha sugerido en pacientes obesos, con insuficiencia renal o en el embarazo [208]. Fondaparinux se da por vía subcutánea una vez al día en una dosis fija, sin controles de laboratorio.

Pacientes con enfermedad hepática

La mayor preocupación en el uso de heparinas en la cirrosis es la reducción de la antitrombina que es una característica típica de los pacientes con enfermedad avanzada. La cuestión crucial es si esta pauta fija o ajustada al peso de HBPM que es eficaz / segura en pacientes sin patología hepática es igualmente de eficaz / segura en pacientes cirróticos. La consecuencia directa a esta pregunta es si el uso de HBPM en la cirrosis requiere o no la vigilancia de laboratorio para ajustar la dosis. La experiencia es aún insuficiente y se limita a unos pocos estudios no aleatorizados (revisado en [209]), y a estudios in vitro utilizando plasma de pacientes cirróticos tratados con HBPM [210–212]. En resumen, los estudios no aleatorizados mostraron que la HBPM cuando se usa a una dosis fija profiláctica (4000 UI/día SC) y sin control de laboratorio fue eficaz y segura en pacientes con TVP [209]. Los estudios in vitro dieron resultados contradictorios que se pueden resumir de la siguiente manera. El ensayo sobre anti-Xa no es el de elección para medir el efecto anticoagulante HBPM [210,211]. Por el contrario, los ensayos sobre la generación de trombina parecen más adecuados para esta tarea, pero no están disponibles en todos los laboratorios y necesitan ser evaluados [212]. Por último, el plasma de pacientes cirróticos parece ser más sensible a la anticoagulación mediada por HBPM, a pesar del hecho de que tienen bajos niveles de antitrombina [212]. El único ensayo aleatorizado llevado a cabo hasta ahora mostró que la HBPM cuando se utiliza a una dosis profiláctica fija y sin control de laboratorio fue eficaz y segura en la prevención de TVP en pacientes cirróticos [196].

AVK

Antecedentes

AVK son los fármacos de elección para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en fibrilación auricular, para aquellos pacientes con prótesis mecánicas en válvulas cardíacas y para el tratamiento/prevenimiento del TEV después del primer evento en pacientes con enfermedad no hepática. AVK son fármacos cumarínicos que interfieren en la carboxilación de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, lo que limita su actividad. Debido a una ventana terapéutica relativamente estrecha, los AVK necesitan un control estricto del laboratorio para ajustar la dosis y mantener a los pacientes dentro del intervalo terapéutico [213]. La prueba de elección es el tiempo de protrombina (TP) con resultados expresados como INR. Brevemente, el INR es la proporción de TP (del paciente a un normal) elevado a una potencia igual al índice de sensibilidad internacional (ISI) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{INR} = \frac{1}{4} \cdot \text{PT}_{\text{paciente}}^{\text{ISI}} = \text{PT}_{\text{normal}}^{\text{ISI}}$$

El ISI, siendo característico para cada tromboplastina/ coagulómetro, representa la pendiente de la relación del TP determinado con el estándar y la tromboplastina/ coagulómetro bajo estudio para plasmas de sujetos sanos y pacientes estabilizados con AVK [214]. Por definición, la escala INR es válida sólo para los pacientes con AVK sin ningún otro defecto de coagulación añadido [214], ningún otro uso garantiza su validación o una posible modificación. El ajuste de dosis de los AVK está orientado a mantener los pacientes dentro del intervalo terapéutico correspondiente a 2,0-3,0 INR (objetivo 2.5).

Pacientes con enfermedad hepática

La principal preocupación sobre el uso de AVK en la cirrosis es que el valor inicial de TP a menudo se prolonga. Esto implica que para la obtención del intervalo terapéutico probablemente se requieran dosis más pequeñas de AVK, por lo tanto los pacientes cirróticos podrían estar infradosificados. Todavía no existen estudios que aborden este tema, y los pacientes cirróticos se tratan actualmente con dosis AVK destinadas a alcanzar un valor de INR de 2,0-3,0. La segunda preocupación de los AVK en la cirrosis es el uso del INR como una escala para expresar los resultados TP. Como se ha demostrado en grupos independientes (revisado en [215]) el INR normal (aquí llamado INR-avk) no es válido para los pacientes cirróticos y por lo tanto no se puede minimizar la variabilidad del INR obtenida en los laboratorios utilizando diferentes tromboplastinas. Como consecuencia, el INR-vka obtenido en cualquier laboratorio dado puede o no ser representativo de la verdadera anticoagulación alcanzada con la dosis específica. Una alternativa a esta escala sería el INR modificado, válido para la cirrosis (llamado INR-hígado) que se ha desarrollado [215], pero aún no se ha investigado su valor en la evaluación de la supervivencia en pacientes con cirrosis, ni en el seguimiento de los pacientes con cirrosis en AVK.

Anticoagulantes orales de acción directa (ACO)

Estos son medicamentos que (a diferencia de los AVK) se dirigen directamente a la activación de factores específicos como la trombina (en el caso del dabigatrán) o FXa (rivaroxaban y apixaban) sin intermediación de la antitrombina o de la carboxilación. Los ACO han sido autorizadas para la fibrilación auricular y el tratamiento / profilaxis del TEV (revisado en [216]). Los pacientes cirróticos fueron excluidos intencionalmente de los ensayos de fase III, y por lo tanto (aunque podrían tener algunas ventajas teóricas sobre las heparinas o AVK)[182] no hay información disponible actualmente en este ámbito. La principal ventaja de los ACO es que no requieren ajuste de la dosis mediante pruebas de laboratorio, por tanto, la cuestión de la validez del INR en este caso podría ser obviada. Recientemente, se ha documentado que el tratamiento con rivaroxaban puede estar asociado a daño hepático severo y sintomático [217]. Por tanto, se debe actuar con precaución hasta que esta cuestión se aborde en los ensayos clínicos.

Recomendaciones:

Heparina no fraccionada debe utilizarse con monitorización del APTT para el ajuste de dosis y obtención del intervalo terapéutico en 1,5-2,5 veces el valor normal (C2), teniendo en cuenta que el valor puede variar entre centros dependiendo del reactivo usado. Un problema adicional es que el APTT de base en los pacientes cirróticos está más prolongado por lo que la heparina no fraccionada puede estar infradosificada. Por estas razones, la heparina no fraccionada, probablemente no esté indicada en pacientes cirróticos

Heparinas de bajo peso molecular deben utilizarse a dosis fija para profilaxis o según peso para tratamiento sin monitorización de laboratorio. A partir de la experiencia limitada hasta el momento, la técnica anti-Xa en cirrosis no es representativa de la anticoagulación real. Pacientes obesos, con insuficiencia renal o en el embarazo deben ser estrictamente controlados por visitas clínicas regulares y avisar inmediatamente con cualquier signo sugerente de reacción adversa (C2).

Antagonistas vitamina K deben utilizarse con vigilancia de laboratorio periódica con un objetivo de INR de 2,0-3,0, la limitación inherente en el uso de esta escala en la cirrosis se debe tener en cuenta: el valor INR puede no ser representativo de la anticoagulación real y los resultados pueden variar entre los centros (C2).

Precaución. Antes de decidir la anticoagulación, considerar cuidadosamente la relación riesgo / beneficio para cada paciente. Los factores de riesgo de hemorragia son las varices esofágicas si no se tratan antes de la anticoagulación y la trombocitopenia grave (C2). Los tipos y duración de la anticoagulación se analizan en las secciones específicas de estas guías.

Futuras investigaciones

Es necesaria la realización con urgencia de ensayos aleatorizados para evaluar la eficacia/seguridad del uso en pacientes cirróticos de la HBPM, los AVK y ACO. Debe desarrollarse y validarse para los pacientes cirróticos tratados con HBPM o AVK.

Conflicto de intereses

Todos los autores que han participado en esta GPC declaran que no tienen nada que exponer en relación con la financiación o el conflicto de intereses respecto a este manuscrito.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a los revisores de estas guías por su tiempo y revisión crítica; Yogesh Chawla y Paolo Angeli.

Referencias

- [1] Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003;38:364-371.
- [2] Darwish MS, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, *et al.* Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009;151:167-175.
- [3] Plessier A, Darwish MS, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, *et al.* Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010;51:210-218.
- [4] Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, *et al.* Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31:587-591.
- [5] Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, *et al.* Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988;94: 1063-1069.
- [6] Mohanty D, Shetty S, Ghosh K, Pawar A, Abraham P. Hereditary thrombophilia as a cause of Budd-Chiari syndrome: a study from Western India. *Hepatology* 2001;34:666-670.
- [7] Uskudar O, Akdogan M, Sasmaz N, Yilmaz S, Tola M, Sahin B. Etiology and portal vein thrombosis in Budd-Chiari syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2858-2862.
- [8] El-Karakasy H, El-Raziky M. Splanchnic vein thrombosis in the mediterranean area in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011027.
- [9] Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008;143: 321-335.
- [10] Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, Der Meer FJ, *et al.* Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000;96:2364-2368.
- [11] Smalberg JH, Darwish MS, Braakman E, Valk PJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative disease in the pathogenesis and survival of Budd-Chiari syndrome. *Haematologica* 2006;91:1712-1713.
- [12] Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, *et al.* Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005;41:603-608.
- [13] Leebeek FW, Lameris JS, van Buuren HR, Gomez E, Madretsma S, Sonneveld P. Budd-Chiari syndrome, portal vein and mesenteric vein thrombosis in a patient homozygous for factor V Leiden mutation treated by TIPS and thrombolysis. *Br J Haematol* 1998;102:929-931.
- [14] Smalberg JH, Kruij MJ, Janssen HL, Rijken DC, Leebeek FW, de Maat MP. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:485-493.
- [15] Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99:675-682.
- [16] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- [17] Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, Reati R, Bucciarelli P, Fabris F, *et al.* High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol* 2009;50:916-922.

- [18] Raffa S, Reverter JC, Seijo S, Tassies D, Abalde JG, Bosch J, *et al.* Hypercoagulability in patients with chronic noncirrhotic portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:72-78.
- [19] Marchetti M, Castoldi E, Spronk HM, van Oerle R, Balducci D, Barbui T, *et al.* Thrombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2008;112: 4061-4068.
- [20] Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci PM. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59(2):265-270.
- [21] Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, *et al.* The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008;111: 4922-4929.
- [22] Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Grandone E, Guardascione MA, Margaglione M. A new JAK2 gene mutation in patients with polycythemia vera and splanchnic vein thrombosis. *Blood* 2007;110:2768-2769.
- [23] Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, *et al.* Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005;129:553-560.
- [24] Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012;120:4921-4928.
- [25] Janssen HL, Leebeek FW. JAK2 mutation: The best diagnostic tool for myeloproliferative disease in splanchnic vein thrombosis? *Hepatology* 2006;44:1391-1393.
- [26] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-5032.
- [27] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, *et al.* Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379-2390.
- [28] Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, *et al.* Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369:2391-2405.
- [29] Turon F, Cervantes F, Colomer D, Baiges A, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol* 2015;62:72-74.
- [30] Plompen EP, Valk PJ, Chu I, Darwish MS, Plessier A, Turon F, *et al.* Somatic calreticulin mutations in patients with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Haematologica* 2015;100(6):e226-e228.
- [31] Landolfi R, Di GL, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia* 2008;22:2020-2028.
- [32] Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost* 2007;5:642-645.
- [33] Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Murad SD, Heller J, *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol* 2009;54(5):908-914.
- [34] Brodsky RA. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 2008;148:587-595.
- [35] van Bijnen ST, van Rijn RS, Koljenovic S, te Boekhorst P, de Witte T, Muus P. Possible high risk of thrombotic events in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria after discontinuation of eculizumab. *Br J Haematol* 2012;157:762-763.
- [36] Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 858-862.
- [37] Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N, Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2011;22:195-199.
- [38] Kochhar R, Masoodi I, Dutta U, Singhal M, Miglani A, Singh P, *et al.* Celiac disease and Budd Chiari syndrome: report of a case with review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1092-1094.
- [39] Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. *Gastroenterology* 1986;90:807-811.
- [40] Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, *et al.* Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2464-2470.
- [41] Spaander MC, Hoekstra J, Hansen BE, van Buuren HR, Leebeek FW, Janssen HL. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost* 2013;11:452-459.
- [42] Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, *et al.* Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001;120:490-497.
- [43] Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012;56:S25-S38.
- [44] Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, *et al.* Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012;159:28-38.
- [45] Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, *et al.* Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209-220.
- [46] Hoekstra J, Bresser EL, Smalberg JH, Spaander MC, Leebeek FW, Janssen HL. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Haemost* 2011;9:2208-2214.
- [47] Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, *et al.* Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368:22-33.
- [48] Plessier A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28: 259-269.
- [49] Hernandez-Guerra M, Turnes J, Rubinstein P, Olliff S, Elias E, Bosch J, *et al.* PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;40:1197-1202.
- [50] Darwish MS, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Haagsma EB, Kuipers EJ, *et al.* Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari syndrome combined with portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:83-90.
- [51] Moucari R, Rautou PE, Cazals-Hatem D, Geara A, Bureau C, Consigny Y, *et al.* Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors. *Gut* 2008;57:828-835.
- [52] Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, *et al.* Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006;44:1308-1316.
- [53] Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell'Era A, Mandair D, Rifai K, *et al.* Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology* 2013;57:1962-1968.
- [54] DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-1764.
- [55] Rautou PE, Douarin L, Denninger MH, Escolano S, Lebrech D, Moreau R, *et al.* Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2011;54:56-63.
- [56] Chagneau-Derode C, Roy L, Guilhot J, Gloria O, Ollivier-Hourmand I, Bureau C, *et al.* Impact of cytoreductive therapy on the outcome of patients with myeloproliferative neoplasms and hepatosplanchnic vein thrombosis. 58 ed 2013. p. 857A.
- [57] Sharma S, Texeira A, Texeira P, Elias E, Wilde J, Olliff SP. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004;40:172-180.
- [58] Smalberg JH, Spaander MV, Jie KS, Pattinama PM, van Buuren HR, van den BB, *et al.* Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;100: 1084-1088.
- [59] Valla D, Hadengue A, El Younsi M, Azar N, Zeitoun G, Boudet MJ, *et al.* Hepatic venous outflow block caused by short-length hepatic vein stenoses. *Hepatology* 1997;25:814-819.
- [60] Han G, Qi X, Zhang W, He C, Yin Z, Wang J, *et al.* Percutaneous recanalization for Budd-Chiari syndrome: an 11-year retrospective study on patency and survival in 177 Chinese patients from a single center. *Radiology* 2013;266:657-667.
- [61] Tilanus HW. Budd-Chiari syndrome. *Br J Surg* 1995;82:1023-1030.
- [62] Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, *et al.* Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999;30:84-89.

- [63] Langlet P, Valla D. Is surgical portosystemic shunt the treatment of choice in Budd-Chiari syndrome? *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:155-160.
- [64] Panis Y, Belghiti J, Valla D, Benhamou JP, Fekete F. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994;115: 276-281.
- [65] Bachet JB, Condat B, Hagege H, Plessier A, Consigny Y, Belghiti J, *et al.* Long-term portosystemic shunt patency as a determinant of outcome in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2007;46:60-68.
- [66] Hemming AW, Langer B, Greig P, Taylor BR, Adams R, Heathcote EJ. Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg* 1996;171:176-180.
- [67] Garcia-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, *et al.* TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008;135:808-815.
- [68] Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein W, Neuhaus P, O'Grady J, *et al.* Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006;44:520-528.
- [69] Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, Simpkins CE, Montgomery RA, Malley WR, *et al.* Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a national registry analysis. *Liver Transpl* 2007;13:1285-1294.
- [70] Rautou PE, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Moucari R, Peck-Radosavljevic M, Raffa S, *et al.* Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome: maternal and fetal outcomes. *J Hepatol* 2009;51:47-54.
- [71] Perarnau JM, Bacq Y. Hepatic vascular involvement related to pregnancy, oral contraceptives, and estrogen replacement therapy. *Semin Liver Dis* 2008;28:315-327.
- [72] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S-886S.
- [73] Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, *et al.* Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;39:500-508.
- [74] Rautou PE, Moucari R, Escolano S, Cazals-Hatem D, Denie C, Chagneau-Derode C, *et al.* Prognostic indices for Budd-Chiari syndrome: valid for clinical studies but insufficient for individual management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1140-1146.
- [75] de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-768.
- [76] Rajani R, Bjornsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, *et al.* The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1154-1162.
- [77] Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, *et al.* Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6: 1412-1417.
- [78] Condat B, Pessione F, Helene DM, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000;32:466-470.
- [79] Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008;95: 1245-1251.
- [80] Clavien PA, Durig M, Harder F. Venous mesenteric infarction: a particular entity. *Br J Surg* 1988;75:252-255.
- [81] Clavien PA, Harder F. Mesenteric venous thrombosis. An 18-year retrospective study. *Helv Chir Acta* 1988;55:29-34.
- [82] Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:1683-1688.
- [83] Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison AR. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. *World J Surg* 2011;35:2510-2520.
- [84] Elkrif L, Corcos O, Bruno O, Larroque B, Rautou PE, Zekrini K, *et al.* Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for intestinal resection in patients with superior mesenteric vein thrombosis. *Liver Int* 2014;34(9):1314-1321.
- [85] Senzolo M, Riggio O, Primignani M. Vascular disorders of the liver: recommendations from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) ad hoc committee. *Dig Liver Dis* 2011;43:503-514.
- [86] Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, Garcia-Pagan JC. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(5):308-316.
- [87] Ferri PM, Rodrigues FA, Fagundes ED, Xavier SG, Dias RD, Fernandes AP, *et al.* Evaluation of the presence of hereditary and acquired thrombophilias in Brazilian children and adolescents with diagnoses of portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:599-604.
- [88] Randi ML, Tezza F, Scapin M, Duner E, Scarparo P, Scandellari R, *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative disorders and unusual splanchic or cerebral vein thrombosis. *Acta Haematol* 2010;123:140-145.
- [89] Ferro C, Rossi UG, Bovio G, Dahamane M, Centanaro M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, mechanical aspiration thrombectomy, and direct thrombolysis in the treatment of acute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:1070-1074.
- [90] Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jacques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:651-661.
- [91] Liu FY, Wang MQ, Duan F, Wang ZJ, Song P. Interventional therapy for symptomatic-benign portal vein occlusion. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1367-1374.
- [92] Wang MQ, Liu FY, Duan F, Wang ZJ, Song P, Fan QS. Acute symptomatic mesenteric venous thrombosis: treatment by catheter-directed thrombolysis with transjugular intrahepatic route. *Abdom Imaging* 2011;36: 390-398.
- [93] Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, Szczerban J, Wroblewski T, Leowska E, *et al.* Thrombolytic treatment of portal thrombosis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2098-2100.
- [94] Cao G, Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Gwon D, Kim JH. Treatment of postoperative main portal vein and superior mesenteric vein thrombosis with balloon angioplasty and/or stent placement. *Acta Radiol* 2013;54 (5):526-532.
- [95] Condat B, Valla D. Non malignant portal vein thrombosis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:505-515.
- [96] Chirinos JA, Garcia J, Alcaide ML, Toledo G, Baracco GJ, Lichtstein DM. Septic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:9-14.
- [97] Llop E, de Juan C, Seijo S, Garcia-Criado A, Abalde JG, Bosch J, *et al.* Portal cholangiopathy: radiological classification and natural history. *Gut* 2011;60 (6):853-860.
- [98] Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R, Miele-Vergani G, *et al.* Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:630-634.
- [99] Orr DW, Harrison PM, Devlin J, Karani JB, Kane PA, Heaton ND, *et al.* Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:80-86.
- [100] Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, Dilawari JB, Suri S. Portal hypertensive biliopathy. *Gut* 2007;56:1001-1008.
- [101] Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003;23: 434-439.
- [102] Minguez B, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Turnes J, Alonso J, Rovira A, *et al.* Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2006;43:707-714.
- [103] Lautz TB, Sundaram SS, Whittington PF, Keys L, Superina RA. Growth impairment in children with extrahepatic portal vein obstruction is improved by mesenteric-left portal vein bypass. *J Pediatr Surg* 2009;44: 2067-2070.
- [104] Marin D, Galluzzo A, Plessier A, Brancatelli G, Valla D, Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia-like lesions in patients with cavernous transformation of the portal vein: prevalence, MR findings and natural history. *Eur Radiol* 2011;21:2074-2082.
- [105] Bradbury MS, Kavanagh PV, Chen MY, Weber TM, Bechtold RE. Noninvasive assessment of portomesenteric venous thrombosis: current concepts and imaging strategies. *J Comput Assist Tomogr*

2002;26:392-404.

- [106] Ueno N, Sasaki A, Tomiyama T, Tano S, Kimura K. Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of cavernous transformation of the portal vein. *J Clin Ultrasound* 1997;25:227-233.
- [107] Vilgrain V, Condat B, Bureau C, Hakime A, Plessier A, Cazals-Hatem D, *et al.* Atrophy-hypertrophy complex in patients with cavernous transformation of the portal vein: CT evaluation. *Radiology* 2006;241:149-155.
- [108] Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abraldes JG, Bosch J, *et al.* Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012;44:855-860.
- [109] Koshy A, Girod C, Lee SS, Hadengue A, Cerini R, Lebrec D. Discrepancy between portal pressure and systemic hemodynamic changes after incremental doses of propranolol in awake portal hypertensive rats. *Hepatology* 1989;9:269-273.
- [110] Braillon A, Moreau R, Hadengue A, Roulot D, Sayegh R, Lebrec D. Hyperkinetic circulatory syndrome in patients with presinusoidal portal hypertension. Effect of propranolol. *J Hepatol* 1989;9:312-318.
- [111] Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, *et al.* Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002;36:666-672.
- [112] Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, *et al.* Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010;139:1238-1245.
- [113] Orloff MJ, Orloff MS, Girard B, Orloff SL. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years' experience with portal-systemic shunt. *J Am Coll Surg* 2002;194:717-728.
- [114] Fanelli F, Angeloni S, Salvatori FM, Marzano C, Boatta E, Merli M, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with expanded-polytetrafluoroethylene-covered stents in non-cirrhotic patients with portal cavernoma. *Dig Liver Dis* 2011;43:78-84.
- [115] Mack CL, Zelko FA, Lokar J, Superina R, Alonso EM, Blei AT, *et al.* Surgically restoring portal blood flow to the liver in children with primary extrahepatic portal vein thrombosis improves fluid neurocognitive ability. *Pediatrics* 2006;117:e405-e412.
- [116] Superina RA, Alonso EM. Medical and surgical management of portal hypertension in children. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9: 432-443.
- [117] Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:767-775.
- [118] Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011;54:1071-1081.
- [119] Nakanuma Y, Hosono M, Sasaki M, Terada T, Katayanagi K, Nonomura A, *et al.* Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996;28:195-204.
- [120] Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranel JF, Lebrec D, *et al.* Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002;51:275-280.
- [121] Schouten JN, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den BM, Komuta M, *et al.* Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1424-1433.
- [122] Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS, *et al.* Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:6-16.
- [123] Krasinskas AM, Egtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl* 2005;11:627-634.
- [124] Chang PE, Miquel R, Blanco JL, Laguno M, Bruguera M, Abraldes JG, *et al.* Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 1707-1714.
- [125] Seijo S, Lozano JJ, Alonso C, Reverter E, Miquel R, Abraldes JG, *et al.* Metabolomics discloses potential biomarkers for the noninvasive diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2013;108:926-932.
- [126] Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology* 2003;42:251-264.
- [127] Verheij J, Schouten JN, Komuta M, Nevens F, Hansen BE, Janssen HL, *et al.* Histological features in western patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Histopathology* 2013;62:1083-1091.
- [128] Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990;11: 787-797.
- [129] Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, *et al.* Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *Hepatology* 2014;59(6):2276-2285.
- [130] Chawla YK, Dilawari JB, Dhiman RK, Goenka MK, Bhasin DK, Kochhar R, *et al.* Sclerotherapy in noncirrhotic portal fibrosis. *Dig Dis Sci* 1997;42: 1449-1453.
- [131] Bhargava DK, Dasarthy S, Sundaram KR, Ahuja RK. Efficacy of endoscopic sclerotherapy on long-term management of oesophageal varices: a comparative study of results in patients with cirrhosis of the liver, non-cirrhotic portal fibrosis (NCPF) and extrahepatic portal venous obstruction (EHO). *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:471-475.
- [132] Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2536-2540.
- [133] Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009;17:860-871.
- [134] Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, *et al.* Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91: 66-67.
- [135] Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G, *et al.* Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci* 2011;56:2166-2178.
- [136] Memeo M, Stabile Ianora AA, Scardapane A, Suppressa P, Cirulli A, Sabba C, *et al.* Hereditary haemorrhagic telangiectasia: study of hepatic vascular alterations with multi-detector row helical CT and reconstruction programs. *Radiol Med* 2005;109:125-138.
- [137] Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, *et al.* Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med* 2007;9:14-22.
- [138] Letteboer TG, Mager HJ, Snijder RJ, Lindhout D, Ploos van Amstel HK, Zanen P, *et al.* Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2733-2739.
- [139] Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De GF, Reduzzi L, *et al.* Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia - results of extensive screening. *Ultraschall Med* 2004;25:348-355.
- [140] Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, *et al.* Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000;343:931-936.
- [141] Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, *et al.* High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004;30: 1089-1097.
- [142] Buscarini E, Plauchu H, Garcia TG, White Jr RI, Sabba C, Miller F, *et al.* Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006;26:1040-1046.
- [143] Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geithoff UW, McDonald J, Proctor DD, *et al.* International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
- [144] Lerut J, Orlando G, Adam R, Sabba C, Pfitzmann R, Klempnauer J, *et al.* Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006;244:854-862.
- [145] Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, Dumortier J, Saurin JC, Finet G, *et al.* Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl* 2010;16:340-

- 347.
- [146] Buonomico P, Suppressa P, Lenato GM, Pasculli G, D'Ovidio F, Meleo M, *et al.* Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs. multislice computed tomography study. *J Hepatol* 2008;48:811-820.
 - [147] Buscarini E, Gebel M, Ocran K, Manfredi G, Del Vecchio BG, Stefanov R, *et al.* Interobserver agreement in diagnosing liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:718-725.
 - [148] Gincul R, Lesca G, Gelas-Dore B, Rollin N, Barthelet M, Dupuis-Girod S, *et al.* Evaluation of previously nonscreened hereditary hemorrhagic telangiectasia patients shows frequent liver involvement and early cardiac consequences. *Hepatology* 2008;48:1570-1576.
 - [149] Chavan A, Luthe L, Gebel M, Barg-Hock H, Seifert H, Raab R, *et al.* Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Radiol* 2013;23:951-957.
 - [150] Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, *et al.* Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307:948-955.
 - [151] Rubbia-Brandt L. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Liver Dis* 2010;14:651-668.
 - [152] DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X, Hu L, McCuskey MK, Epstein RB, *et al.* Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology* 1999;29:1779-1791.
 - [153] McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, Ren S, Batchelder AL, Kalhorn TF, *et al.* Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101: 2043-2048.
 - [154] Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, *et al.* Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:157-168.
 - [155] Angliviel B, Benoist S, Penna C, El HM, Chagnon S, Julie C, *et al.* Impact of chemotherapy on the accuracy of computed tomography scan for the evaluation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16: 1247-1253.
 - [156] Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, *et al.* Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4983-4990.
 - [157] Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, *et al.* Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008;247:118-124.
 - [158] Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol* 2009;10:278-286.
 - [159] Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, *et al.* Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:576-583.
 - [160] Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, Loyer EM, Wang H, Pathak P, *et al.* Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol* 2010;28:2549-2555.
 - [161] Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brezault C, Mallet V, *et al.* Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg* 2010;251:454-460.
 - [162] Slade JH, Alattar ML, Fogelman DR, Overman MJ, Agarwal A, Maru DM, *et al.* Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury. *Clin Colorectal Cancer* 2009;8: 225-230.
 - [163] Miura K, Nakano H, Sakurai J, Kobayashi S, Koizumi S, Arai T, *et al.* Splenomegaly in FOLFOX-naïve stage IV or recurrent colorectal cancer patients due to chemotherapy-associated hepatotoxicity can be predicted by the aspartate aminotransferase to platelet ratio before chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2011;16:257-263.
 - [164] Angitapalli R, Litwin AM, Kumar PR, Nasser E, Lombardo J, Mashatare T, *et al.* Adjuvant FOLFOX chemotherapy and splenomegaly in patients with stages II-III colorectal cancer. *Oncology* 2009;76:363-368.
 - [165] Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, Shapira MY, Pappo O, Bloom AI. Radiologic imaging and intervention for gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Radiology* 2011;258:660-671.
 - [166] Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, Boyes S, Smith JT, Wilson D, *et al.* Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:4304-4310.
 - [167] O'Rourke TR, Welsh FK, Tekkis PP, Lyle N, Mustajab A, John TG, *et al.* Accuracy of liver-specific magnetic resonance imaging as a predictor of chemotherapy-associated hepatic cellular injury prior to liver resection. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1085-1091.
 - [168] Shin NY, Kim MJ, Lim JS, Park MS, Chung YE, Choi JY, *et al.* Accuracy of gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 2012;22:864-871.
 - [169] Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994;19:1171-1181.
 - [170] Carreras E, Granena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, *et al.* On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol* 1993;66:77-80.
 - [171] Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretto P, Roth AD, Brezault C, Le CM, *et al.* Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466.
 - [172] Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, *et al.* Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010;56:430-439.
 - [173] Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, *et al.* Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:1015-1022.
 - [174] Esposito AA, Nicolini A, Merzaglia D, Sangiovanni A, Biondetti P. Role of transjugular liver biopsy in the diagnostic and therapeutic management of patients with severe liver disease. *Radiol Med* 2008;113:1008-1017.
 - [175] Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, *et al.* Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery* 2009;145: 362-371.
 - [176] Goekkurt E, Stoehlmacher J, Stueber C, Wolschke C, Eiermann T, Iacobelli S, *et al.* Pharmacogenetic analysis of liver toxicity after busulfan/cyclophosphamide-based allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Res* 2007;27:4377-4380.
 - [177] Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, *et al.* Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1301-1309.
 - [178] Imran H, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, Rodriguez V, Khan SP. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:677-686.
 - [179] Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, *et al.* Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1005-1017.
 - [180] Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, *et al.* Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-1528.
 - [181] Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J*

Gastroenterol 2009;104:96-101.

- [182] Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-156.
- [183] Rodriguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012;94: 1145-1153.
- [184] Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, *et al.* Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691-697.
- [185] Zocco MA, Di SE, De CR, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, *et al.* Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009;51: 682-689.
- [186] Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12:2115-2119.
- [187] Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Menchise A, Martino R, Manguso F, *et al.* Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1381-1385.
- [188] Augustin S, Altamirano J, Gonzalez A, Dot J, Abu-Suboh M, Armentgol JR, *et al.* Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1787-1795.
- [189] D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38: 599-612.
- [190] Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, *et al.* Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:736-741.
- [191] Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Welling T, Punch JD, *et al.* Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010;16:83-90.
- [192] Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R, *et al.* Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy* 2002;34:535-538.
- [193] Erkan O, Bozdayi AM, Disibeyaz S, Oguz D, Ozcan M, Bahar K, *et al.* Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:339-343.
- [194] Tublin ME, Dodd III GD, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:719-723.
- [195] Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, *et al.* Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:763-773.
- [196] Villa E, Camma C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, *et al.* Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-1260.
- [197] Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crino F, *et al.* Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012;265:124-132.
- [198] Nery F, Chevret S, Condat B, De RE, Boudaoud L, Rautou PE, *et al.* Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015;61:660-667.
- [199] Senzolo M, Sartori M, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, *et al.* Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:919-927.
- [200] Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, *et al.* Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:448-451.
- [201] Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina MV, Garcia-Criado A, *et al.* Efficacy and Safety of Anticoagulation on Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:776-783.
- [202] Werner KT, Sando S, Carey EJ, Vargas HE, Byrne TJ, Douglas DD, *et al.* Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2013;58 (6):1776-1780.
- [203] Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, *et al.* Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60 (6):846-852.
- [204] Perarnau JM, Bajou A, d'Alterroche L, Viguier J, Ayoub J. Feasibility and longterm evolution of TIPS in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1093-1098.
- [205] Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011;54:78-88.
- [206] Senzolo M, Patch D, Burra P, Burroughs AK. Tips for portal vein thrombosis (PVT) in cirrhosis: not only unblocking a pipe. *J Hepatol* 2011;55 (4):945-946.
- [207] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e419S-e494S.
- [208] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e24S-e43S.
- [209] Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:1465-1476.
- [210] Bechmann LP, Wichert M, Kroger K, Hilgard P. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparin in cirrhotic patients. *Liver Int* 2011;31: 1064.
- [211] Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011;31:1063.
- [212] Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Rossetto V, Radu C, Gavasso S, Carraro P, *et al.* Increased anticoagulant response to low-molecular-weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis. *J Thromb Haemost* 2012;10:1823-1829.
- [213] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-e88S.
- [214] van den Besselaar AM, Barrowcliffe TW, Houbouyan-Reveillard LL, Jespersen J, Johnston M, Poller L, *et al.* Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. *J Thromb Haemost* 2004;2:1946-1953.
- [215] Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. The international normalized ratio to prioritize patients for liver transplantation: problems and possible solutions. *J Thromb Haemost* 2008;6:243-248.
- [216] Tripodi A, Palareti G. New anticoagulant drugs for treatment of venous thromboembolism and stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 2012;271:554-565.
- [217] Liakoni E, Ratz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krahenbuhl S. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med* 2014;174:1683-1686.